

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS-SCIENCES-PHYSIQUES

par

Aurélien ABAD

Licencié ès-Sciences

Attaché de Recherche au C.N.R.S.

SUJET :

Acétolyse de Tosylates Néopentyliques

Soutenue le 24 Octobre 1970, devant la Commission d'examen :

Président : M. P. CAUBÈRE

Examineurs : MM. B. CASTRO

J.-P. PÊTE

J. LEVISALLES

THÈSE

présentée à l'Université de Nancy

pour l'obtention du grade de Docteur en Sciences

par M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

et

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

Académie des Sciences et Lettres de France

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

M. le Docteur en Sciences

LOUDART & CLÉMENT
RELIEURS

11, Rue Sainte-Anne, 11
Tél. 52.80.09 - NANCY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551920_0001

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS-SCIENCES-PHYSIQUES

par

Aurélien ABAD

Licencié ès-Sciences

Attaché de Recherche au C.N.R.S.

SUJET :

Acétolyse de Tosylates Néopentyliques

Soutenue le 24 Octobre 1970, devant la Commission d'examen :

Président : M. P. CAUBÈRE
Examineurs : MM. B. CASTRO
J.-P. PÊTE
J. LEVISALLES

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Aurélien ABAD

Licencié 1^{re} Section

Attaché de Recherche au C.N.R.S.



Sujet :

Acétylase de Tosylates Néopentylidues

Soutenue le 24 Octobre 1970 devant la Commission d'examen :

Président : M. P. CAUBÈRE
 Examineurs : MM. B. CASTRO
 L. P. PÉTE
 J. LEVIGALLER

ANNEE SCOLAIRE 1970-1971.

DOYEN : M. AUBRY

ASSESSEUR : M. GAY

Doyens honoraires : MM. CORNUBERT - ROUBAULT

Professeurs honoraires : MM. RAYBAUD - LAFFITTE - LERAY - JOLY - LAPORTE
EICHBORN - CAPELLE - GODEMENT - DUBREIL - SCHWARTZ - DIEUDONNE - LETORT -
DODE - GAUTHIER - GOUDET - OLMER - CORNUBERT - CHAPELLE - GUERIN - WAHL -

Maîtres de Conférences honoraires : MM. LIENHART - PIERRET -

Professeurs

MM. ROUBAULT

VEILLET

BARRIOL

BIZETTE

GUILLIEN

LEGRAS

Géologie

Biologie Animale

Chimie Théorique

Physique

Electronique

Mécanique Rationnelle

HORN	Physique (1er cycle)
* ROCCI	Géologie
* Mme LUMER	Mathématiques
DELPUECH	Chimie Physique
Mlle HUET	Analyse supérieure
BLAZY	Minéralogie appliquée
CAUBERE	Chimie organique
VUILLAUME	Psychophysiologie
ALAIS	Chimie Biologique

N... Chimie Biologique

N... Méthodes Mathématiques de la Physique

N... Mécanique Rationnelle

Professeurs sans chaire

Mme BASTICK	Chimie P.C. Epinal
MM GUDFIN	Physique
FRENTZ	Biologie Animale
MARI	Chimie (ISIN)
DEVIOT	Physique du Solide
FLECHON	Physique P.C.
VIGNES	Métallurgie
JURAIN	Géologie C.B.G.
BALESDENT	Thermodynamique, Chimie Appliquée (ENSIC)
JANOT	Physique P.C. Epinal
CACHAN	Entomologie appl. (ENSA)
JACQUIN	Pédologie et Chimie agri.
MAINARD	Physique M.P.
MARTIN	Chimie P.C.

(*) Professeur titulaire à titre personnel.

BOLFA	Minéralogie
NICLAUSE	Chimie
FAIVRE	Physique Appliquée
AUBRY	Chimie Minérale
COPPENS	Radiogéologie
DUVAL	Chimie
FRUHLING	Physique
HILLY	Géologie
LE GOFF	Génie Chimique
SUHNER	Physique Expérimentale
CHAPON	Chimie Biologique
HEROLD	Chimie Minérale Industrielle
SCHWARTZ B.	Exploitation Minière
MALAPRADE	Chimie
* MANGENOT	Botanique
GAYET	Physiologie
HADNI	Physique
* BASTICK	Chimie
DUCHAUFOUR	Pédologie
GARNIER	Agronomie
NEEL	Chimie Organique Industrielle
BERNARD	Géologie Appliquée
* CHAMPIER	Physique
* GAY	Chimie Biologique
STEPHAN	Zoologie
* CONDE	Zoologie
* WERNER	Botanique
EYMARD	Calcul Différentiel et Intégral
FELDEN	Physique
* GOSSE	Mécanique Physique
* DAVOINE	Physique (ENSMIN)

PAULMIER

Mécanique Expérimentale

PROTAS

Minéralogie

RIVAIL

Chimie Appliquée (CUCES)

DEPAIX

Probabilités et Statistiques

Maîtres de Conférences

MM. VILLERMAUX

Génie Chimique

METCHE

Biologie Appliquée (Brasserie)

BAUMANN

Physique (1er Cycle)

DURAND

Physique

GRANGE

Physique (ISIN)

RAVEREZ

Chimie (ENSIC)

CHAMBON

Exploitation Minière (Mines)

HUSSON

Physique (ENSEM)

WEISSLINGER

Physique

GERL

Physique (ENSEM)

ROQUES

Chimie Minérale

FERRIER

Mathématiques

GILORMINI

Mécanique des Fluides (ISIN)

HILY

Mathématiques (P.C.)

CASTRO

Chimie Organique

DEXHEIMER

Botanique

NOVERRAZ

Mathématiques

TOURET

Géologie

MALENGE

Chimie (ENSIC)

GROSS

Chimie organique

LOCHON

Chimie organique

N... Maths appliquées

N... Mathématiques

N... Mathématiques

N... Mathématiques

N... Physiologie animale

N... Laiterie (Ecole lai.)

N... Maths appliquées

N... Pétrographie

N... Mathématiques

N... Physique (aérotherm.)

N... ISIN

Chargés d'Enseignement.

MM.AMARIGLIO - COEURE - DAVRAINVILLE - GIRARDEAU - OVAERT - RUYER -
WEBER - PUJOL - SCHREIBER.- GEORGES - MARTIN - WEISBROD.

A mes parents,

A Monique,

En témoignage d'affection.

A Monsieur le Professeur LEVISALLES,

Je lui dois le sujet de ce travail et, au-delà, ma formation de chercheur.

Je le remercie vivement pour les conseils éclairés et les encouragements précieux qu'il m'a prodigués durant ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de ma très sincère reconnaissance.

Je tiens à remercier
Messieurs les Professeurs :

P. CAUBERE (Nancy)

B. CASTRO (Nancy)

J.P. PETE (Reims)

pour avoir accepté de juger de travail.

Je tiens à exprimer mes remerciements à la Direction de la Société Chimique des Charbonnages ainsi qu'au Centre National de la Recherche Scientifique pour l'aide matérielle dont ils m'ont fait bénéficier et qui a rendu possible la préparation de cette thèse.

Ce travail a été effectué dans les laboratoires de l'Université de Nancy de 1966 à 1970.

Je tiens à remercier :

- Messieurs P. GRANGER, D. CANET, P. BOURGUIGNON, M. EPHRITIKINE, J. MOLIMARD et Mesdemoiselles E. KREMP et F. MICHON qui ont effectué une partie des mesures spectrales.
- Monsieur le Professeur OURISSON et Monsieur R. WOLFF, Maître de Recherche au C.N.R.S. (Strasbourg) dans les services desquels ont été effectués les spectres de masse.
- Monsieur le Professeur PETE qui a suivi le développement d'une partie de ce travail.
- Mademoiselle et Messieurs les docteurs M.L. VILLAUME, J.F. MOUCHARD, J. MOLIMARD, G. TEUTSCH et M. ALLARD, pour les discussions intéressantes et fructueuses que j'ai eues avec eux.
- Tous mes camarades pour leur soutien amical.
- Mademoiselle F. BEGAUX pour la reproduction de cette thèse.
- Monsieur B. REIBEL pour la préparation de certains produits de départ.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
<u>CHAPITRE I</u> - Introduction et rappels	1
 <u>CHAPITRE II</u> - Acétolyse des tosyloxy-3 β et 3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane	12
A - Acétolyse du tosyloxy-3 β <u>30b</u>	12
B - Acétolyse du tosyloxy-3 α <u>52b</u>	16
C - Acétolyse des tosylates deutériés	18
D - Effet de sels sur la répartition des produits d'acétolyse	22
1 - Cas du tosylate-3 β <u>30b</u>	23
2 - Cas du tosylate-3 α <u>52b</u>	25
3 - Cas des tosylates deutériés	27
E - Etudes cinétiques	30
1 - Etude cinétique de l'acétolyse des tosylates non deutériés	30
2 - Etude cinétique de l'acétolyse des tosylates deutériés	32
3 - Etude cinétique des tosylates cétoniques <u>5b</u> et <u>13b</u> .	36
 <u>CHAPITRE III</u> - Discussion et interprétation des résultats	38
Remarques	38
A - Cas du tosylate 3 α <u>52b</u>	38
B - Cas du tosylate 3 β <u>30b</u>	42
C - Effets de sel	46
1 - Tosylate-3 β <u>30b</u>	46
2 - Tosylate-3 α <u>52b</u>	49

D - Effets isotopiques	51
1 - Cas du tosylate-3 α <u>52b</u>	51
2 - C as du tosylate-3 β <u>30b</u>	52
E - Cas des tosylates cétoniques	53
 <u>CHAPITRE IV</u> - Conclusions générales	 55
 Annexe - Etude cinétique du tosyloxy-3 β triméthyl-4,4,6 β (5 α) cholestane <u>70b</u>	 57
 Partie expérimentale	 60
 Bibliographie	 90

CHAPITRE I

INTRODUCTION ET RAPPELS

A - INTRODUCTION.

Un des grands centres d'intérêt de ces quarante dernières années a été et reste la mise en évidence des intermédiaires carbocationiques et l'étude de leur chimie.

C'est dans la richesse et la diversité de "production" des carbocations ainsi que dans le nombre élevé de chemins réactionnels généralement empruntés par l'intermédiaire carbocationique lors de sa décomposition, que réside cet intérêt. De plus, des progrès récents concernant les effets de solvatation et l'utilisation de produits marqués permettent de cerner plus efficacement ces intermédiaires.

Parmi les nombreuses méthodes qui permettent d'engendrer un carbocation, on peut citer l'élimination des tosylates (para toluène-sulfonates) par des bases organiques faibles et la désamination nitreuse; méthodes qui, toutes deux, ont été étudiées précédemment au laboratoire (8) (9). La solvolysé de tosylates dans l'acide acétique est une autre façon d'atteindre un intermédiaire de ce type. C'est cette dernière étude qui est présentée ici; elle constitue un autre volet d'un programme de recherche sur les carbocations entrepris au laboratoire.

Les substrats choisis pour ces études ont été les dérivés du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane fonctionnalisés en C-3.

Le choix d'un système tel qu'il est rencontré dans le cycle A de ces stéroïdes se justifie pour plusieurs raisons:

- il permet de déceler l'intervention d'ions carboniums par la formation de produits réarrangés.

- la direction d'élimination sans réarrangement est unique et la stéréochimie de cette élimination peut être étudiée.
- enfin, le caractère néopentylique du carbone portant le groupe nucléofuge exclut pratiquement l'intervention de substitution bimoléculaire (SN_2).

B - RAPPELS.

Il a été établi depuis fort longtemps (1) (2), que le réarrangement de WAGNER-MEERVEIN est une forme de substitution nucléophile ou d'élimination unimoléculaires (SN_1 , E_1); la première étape étant la production par hétérolyse d'un ion carbonium.

La création d'un carbocation primaire ou secondaire adjacent à un carbone quaternaire, a pour conséquence une grande tendance au réarrangement. Par migration d'un des groupements fixés au carbone quaternaire on aboutit en effet à un carbocation tertiaire plus stable qui conduit aux produits. Le mécanisme formel qui correspond à une stabilisation du système peut être représenté comme le montre le schéma 1.

1 - Migration d'un chaînon C-C d'un cycle.

Ainsi, lors de la solvolysé du tosylate du diméthyl-4,4 (5 α) cholestanol-3 β observe-t-on une contraction du cycle A par suite de la migration du chaînon C₄-C₅ qui permet le passage d'un carbocation secondaire à un carbocation tertiaire, comme le montre le schéma 2. Cette première analyse, qui ne tient compte que d'une stabilisation du carbocation intermédiaire, reste trop sommaire en série triterpénique car la configuration de l'alcool de départ est déterminante; l'élimination du tosyloxy-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane (5) (6) (8) ne conduit pas aux produits à cycle contracté.

La liaison qui se rompt et celle qui migre (plus généralement les 2 groupements) doivent satisfaire à des conditions géométriques précises: elles doivent être antiparallèles ou antipériplanaires.



schéma 1

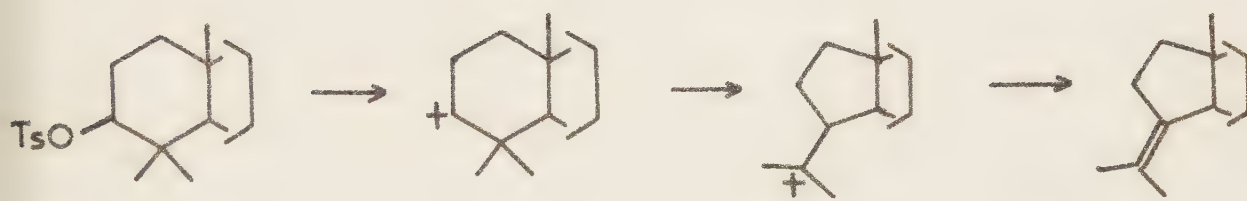


schéma 2

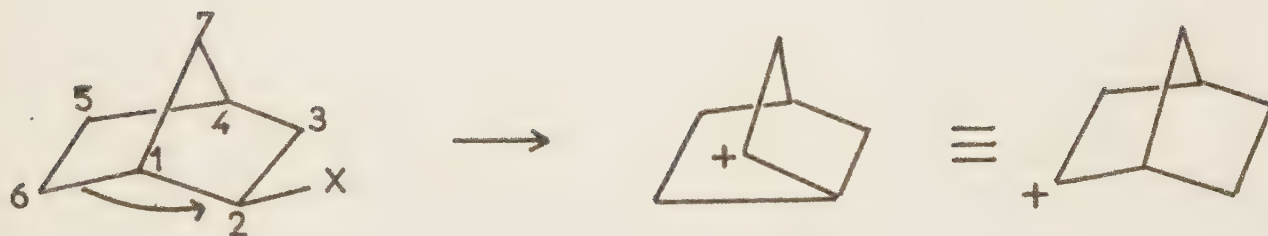


schéma 3

C'est ainsi encore que lors de la solvolysé du chlorure de norbornyl-exo, seule la liaison C_1-C_6 migre et non la liaison C_1-C_7 (voir schéma 3).

Deux mécanismes ont été proposés à la suite de cette remarque : BARTON (10) a proposé une coupure synchrone de la liaison C-X avec la migration de la liaison C_4-C_5 par exemple (voir schéma 4). On aboutit en une étape au carbocation classique VI plus ou moins solvato.

L'autre hypothèse, qui permet en plus d'expliquer la formation de produits (chlorures ou acétates) avec rétention de configuration, présentée par WINSTEIN en série bicyclique (42) et adoptée par SHOPPEE et JOHNSTON (5) en série stéroïde est la formation d'un ion "non classique" tel que b ou c, où la charge positive se répartit sur plusieurs atomes de carbone (voir schéma 5).

Un tel intermédiaire peut évoluer vers les produits de différentes façons : soit en perdant un proton pour donner les hydrocarbures, soit par addition du solvant pour donner les acétates avec rétention de configuration (dans le cas de l'acide acétique comme solvant).

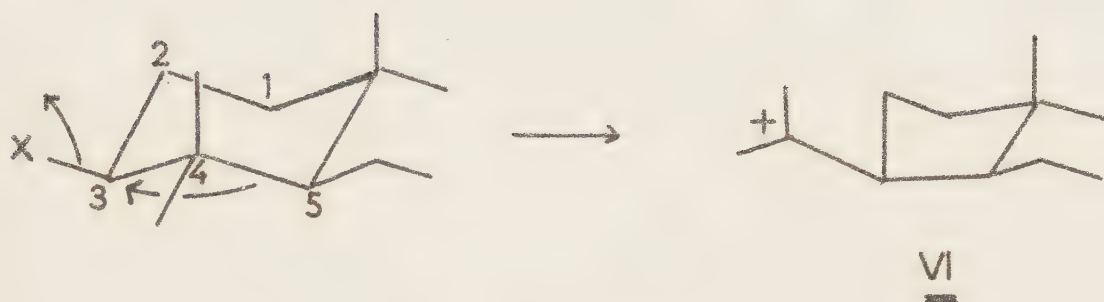


schéma 4

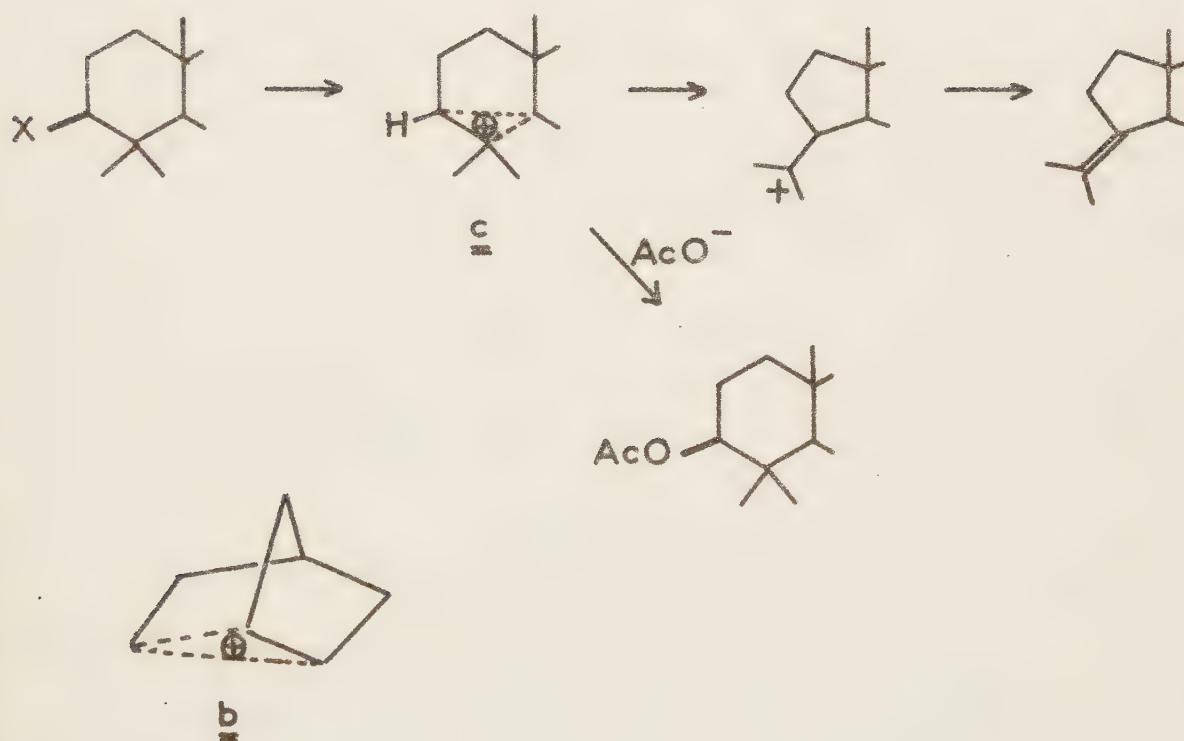


schéma 5

2 - Migration d'un groupe méthyle.

Dans la solvolysé du tosyloxy-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane, se produit la migration du groupe méthyle (4 β) (5) (6) (8) (9), qui se trouve dans une position trans diaxiale (entipériplanaire) par rapport au nucléofuge.

Là aussi, les deux sortes de mécanismes peuvent être invoqués; passage direct au carbocation d ou passage par l'intermédiaire ponté e (voilà schéma 6). Une telle possibilité n'existe pas pour le tosylate 3 β en série stéroïde dans une conformation chaise du cycle A; par contre, l'adoption d'une conformation non chaise (8) (11) permet alors la géométrie requise : c'est le groupe méthyle 4 α qui migre (voir schéma 7).

3 - Migration d'un atome d'hydrogène.

Un réarrangement faisant intervenir la migration d'un atome d'hydrogène a été observé dans des réactions de désamination et lors de l'hydrolyse d'esters para-toluène sulfoniques (12) (13) (14) (17).

ROBERTS et YANCEY (15) ont examiné la distribution de ^{14}C dans l'éthanol formé par désamination du $\text{CH}_3\text{-}^{14}\text{CH}_2\text{-NH}_2$. Dans ce cas seulement 2% de $^{14}\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ont été formés.

L'élimination (18) du tosyloxy-2 méthyl-3 butane dans l'acide acétique conduit à 27% d'acétoxy-2 méthyl-2 butane.

Lors de l'acétolyse du cis tert-butyl-4 p. toluène sulfonyloxy cyclohexane, WINSTEIN et HOLNESS (16) observent que les acétates produits ont la composition décrite dans le schéma 8. Dans le dernier produit (30%) un atome d'hydrogène a migré. Les auteurs supposent que la réaction passe par un ion hydrogène ponté ("protoniumion") intermédiaire qui s'ouvre de façon trans.

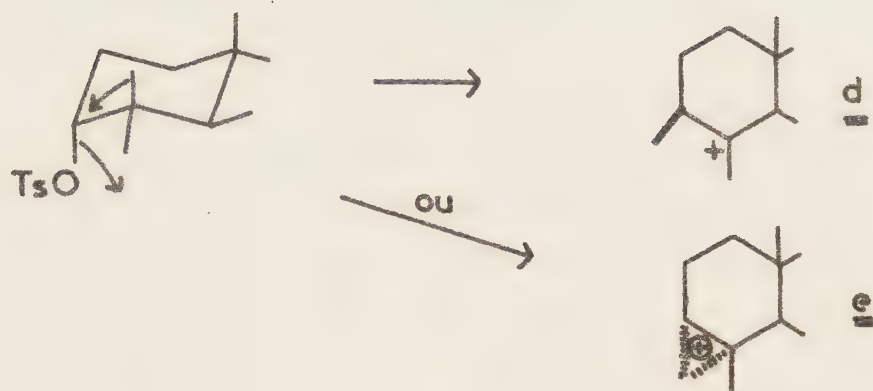


schéma 6

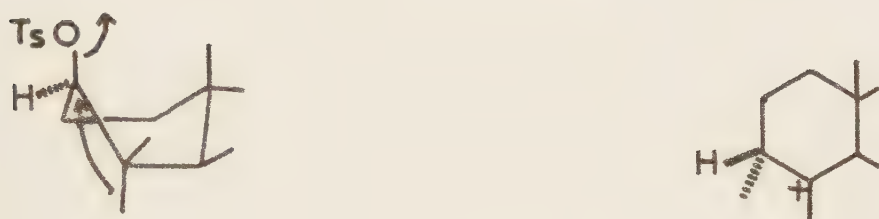


schéma 7

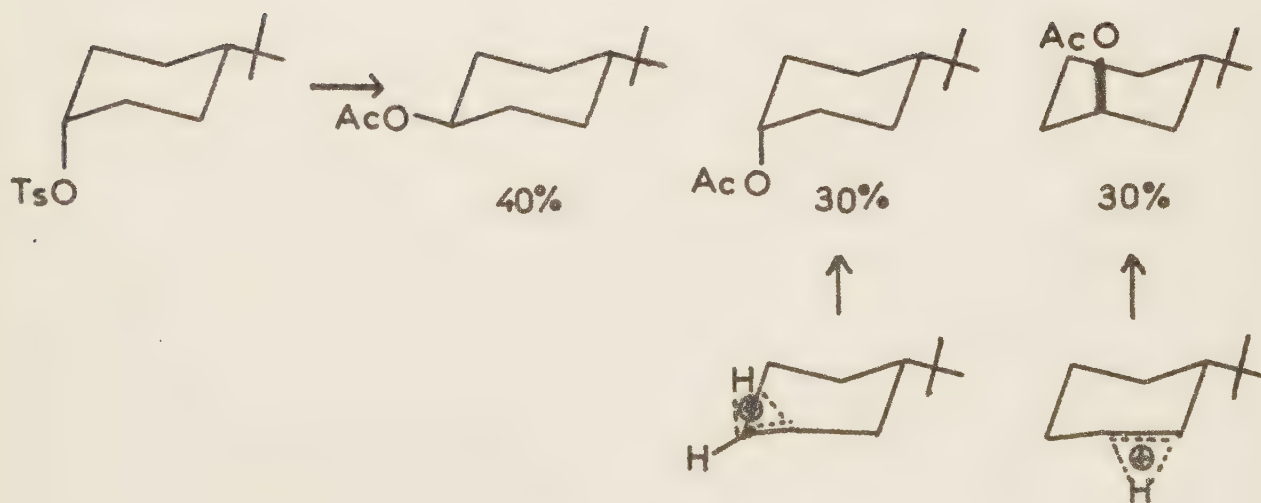


schéma 8

Cette participation de l'atome d'hydrogène à l'ionisation de la liaison a aussi été montrée par la mesure des constantes de vitesse.

C'est ainsi que HUCKEL et SAUERLAND (19) mentionnent que le cis méthyl-2 tosyloxy cyclohexane dans l'éthanol à 50° est 712 fois plus réactif que l'isomère trans, et ils relèvent que : "la tendance à la participation d'un atome d'hydrogène axial apparaît générale lorsqu'il est adjacent d'un groupe nucléofuge axial".

4 - Produit d'élimination simple sans réarrangement.

A côté des hydrocarbures de réarrangement il a été montré que lors de l'élimination de tosyloxy-3 diméthyl-4,4 (5 α) cholestane (6) (8) par une base organique et lors de la désamination nitreuse (9) des amines correspondantes qu'il se forme un produit d'élimination sans transposition 33H.

Il était logique de penser, comme l'ont constaté SHINER et JEWETT (20) en série cyclohexanique (solvant EtOH-H₂O) que la formation de 33H se fait par perte d'un proton trans par rapport au groupement tosylo.

LEVISALLES et PETE (8) pour l'élimination des tosylates dans la collidine et LEVISALLES et MOUCHARD pour la désamination nitreuse ont montré que, contrairement à ce que l'on attendait, l'élimination était fortement cis.

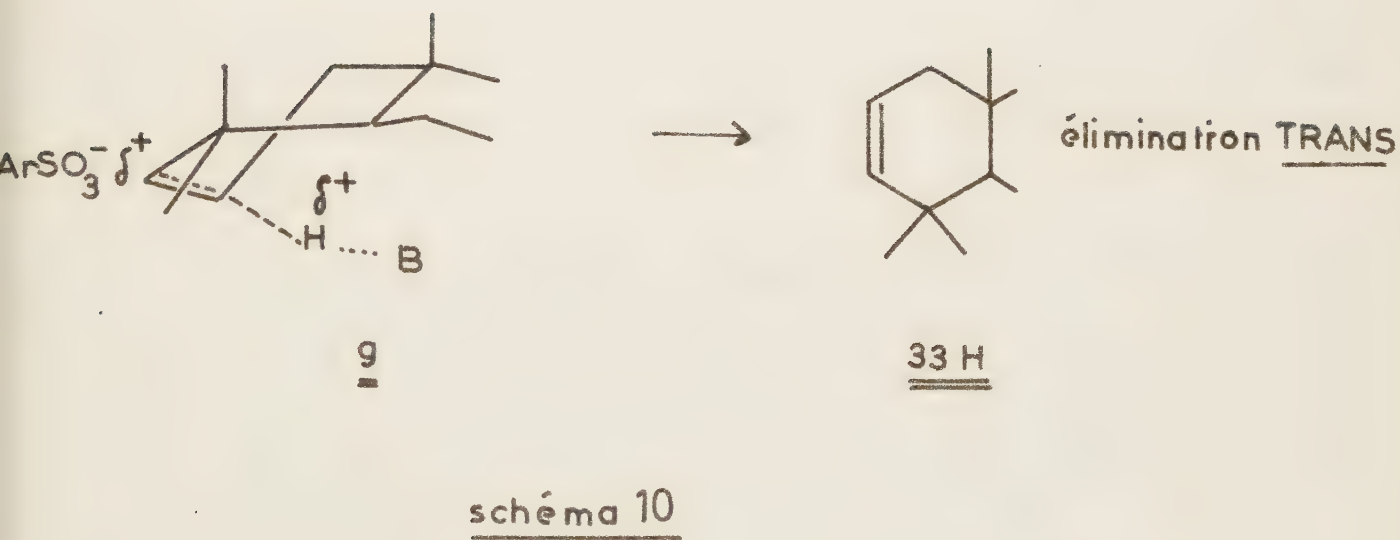
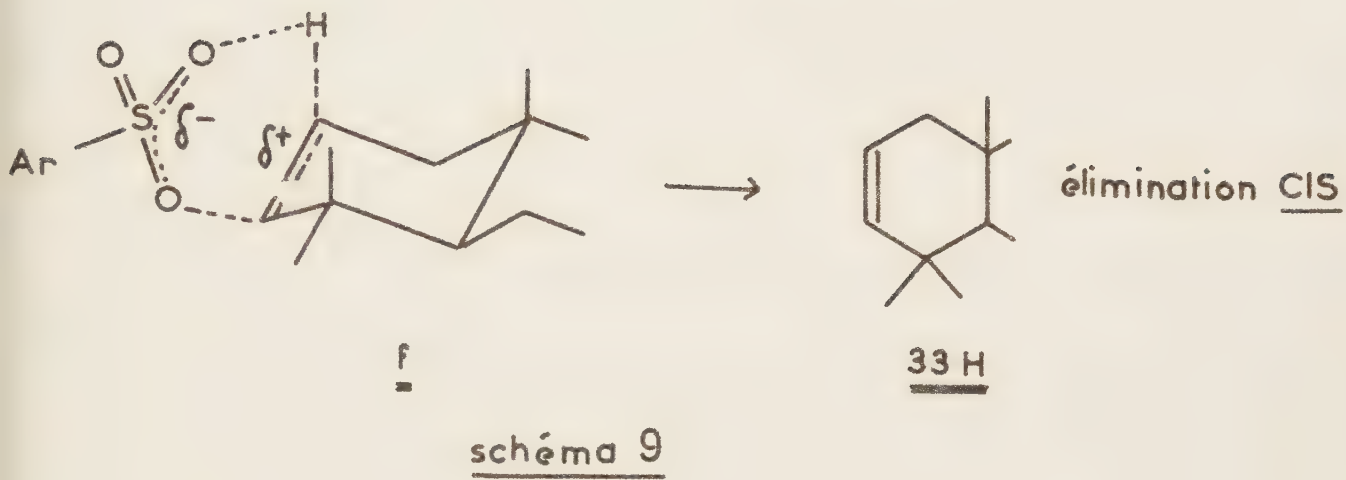
Deux intermédiaires sont postulés pour expliquer la formation de 33H par réaction du tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) dans la collidine (8).

Dans la conformation chaise du cycle A il y a arrachement du proton à l'intérieur de la paire d'ions pour donner une élimination cis.

L'état de transition f ressemblant à celui de la pyrolyse des esters carboxyliques (21) (voir schéma 9).

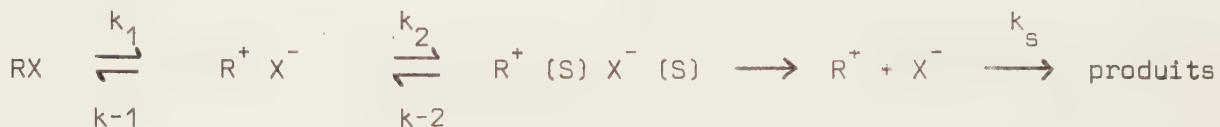
Dans une conformation non chaise c'est l'élimination du proton trans qui se fait, selon l'intermédiaire g, où intervient la base. (voir schéma 10).

Dans le cas cité par les auteurs (8), 75% de 33H proviendraient d'une élimination cis et 25% d'une élimination trans.



5 - Hypothèse de la paire d'ions (22).

Le cation ne peut être considéré de façon isolé; il est en général inclus dans une paire d'ions où il est associé à un anion par attraction électrostatique. Pour certains systèmes, WINSTEIN a proposé un mécanisme par paire d'ions :



s = solvant.

Il déduit qu'il y a deux types de paire d'ions intermédiaires.

Pour la solvolysé de nombreux esters sulfoniques, dans l'acide acétique, l'addition de sels inertes (LiClO_4 , par exemple) produit une accélération linéaire de la vitesse qui suit la relation $k_t = k_t^0 (1+b[\text{LiClO}_4])$ (effet de sel "normal").

Pour certains composés pourtant, l'addition de faibles quantités de perchlorate de lithium produit une accélération importante dans un premier temps, suivie d'une accélération normale (voir figure 1 et 2).

Cet effet, appelé "effet de sel spécial", est attribué non pas à un "effet général d'atmosphère ionique" (22), mais plutôt à une réaction directe d'une paire d'ions intermédiaire avec la paire du perchlorate de lithium pour donner un perchlorate d'alcoyle instable qui donne les produits. Cette fraction de sulfonate-carbonium qui aurait pu normalement "retourner" à l'état de réactif donne immédiatement les produits, ce qui provoque l'accroissement de la vitesse observé.

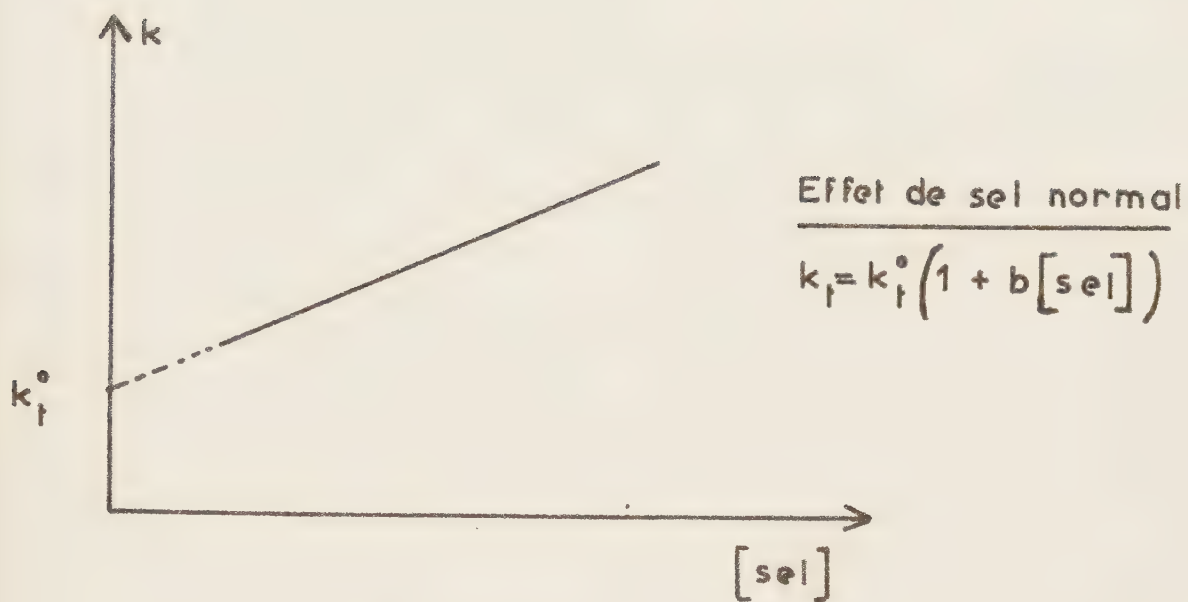


Fig. 1

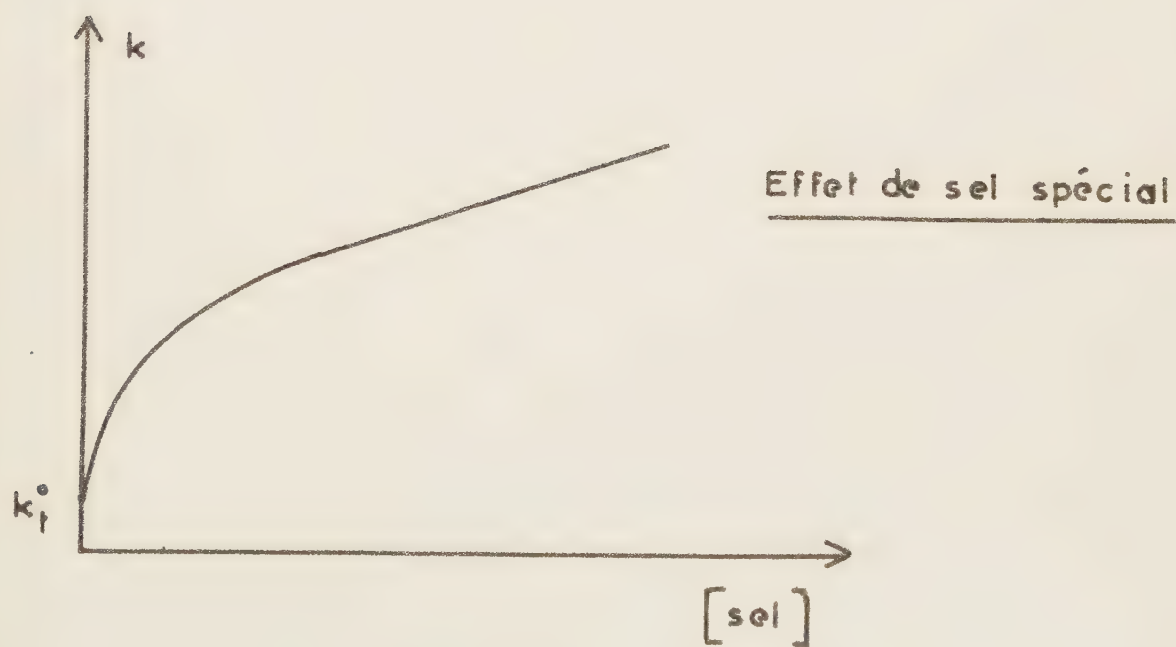


Fig. 2

A partir d'une longue série d'expériences, WINSTEIN a formulé la théorie suivante :

le premier intermédiaire est une paire d'ions intime dans laquelle les deux ions sont en contact et les liaisons ont un caractère de covalence appréciable. LiClO_4 , ou d'autres sels, peuvent réagir avec cet intermédiaire, mais la réaction n'est pas suffisamment rapide pour supprimer totalement le "retour interne" vers le réactif. L'intermédiaire suivant est la paire d'ions séparés par une ou plusieurs molécules de solvants. Le perchlorate de lithium réagit rapidement avec cet intermédiaire et empêche le "retour externe" de la paire d'ions. Finalement, les ions peuvent être complètement dissociés et suivent le cours normal de la réaction.

C - ORIGINE DE CE TRAVAIL.

De nombreux auteurs (3) (4) (5) (6) (7) ont montré que la solvolysé d'un tosylate d'alcool secondaire lié à un carbone néopentylique donnait surtout naissance à des produits de transposition.

L'étude de l'élimination dans l'acide acétique des tosylates en C-3 de la série des diméthyl-4,4 stéroïdes avait déjà été ébauchée par BIELLMANN et OURISSON (4) et SHOPPEE et JOHNSTON (5). Mais au moment où ces auteurs avaient entrepris leurs recherches ils n'étaient pas en possession des techniques nécessaires à l'identification détaillée des hydrocarbures qui se forment lors de cette réaction.

Au-delà de la caractérisation des produits de cette réaction le but de ce travail était de créer et d'étudier les intermédiaires carbocationiques semblables à ceux de la désamination nitreuse et à ceux de la réaction de ces tosylates avec des bases organiques dans des conditions différentes.

Après cette introduction et ces rappels, la présentation des résultats constituera le 2ème chapitre.

Il regroupe :

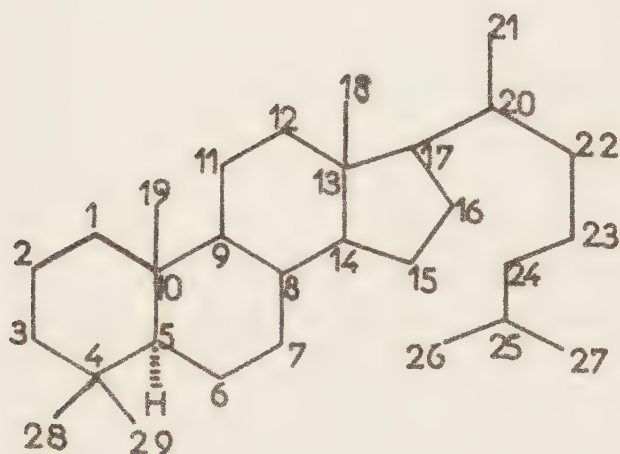
- la description du mélange d'oléfines obtenu lors de l'acétolyse des tosyloxy-3 β et 3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane.
- l'effet d'un sel étranger sur la distribution des produits.
- l'étude stéréochimique de l'élimination qui conduit à l'oléfine sans réarrangement, grâce à un marquage de la position C-2 par du deutérium.
- enfin, une étude cinétique présentant les différentes constantes de vitesse ainsi que les effets isotopiques.

Dans un 3ème chapitre, nous discuterons de la formation des différents produits observés et nous proposerons un mécanisme.

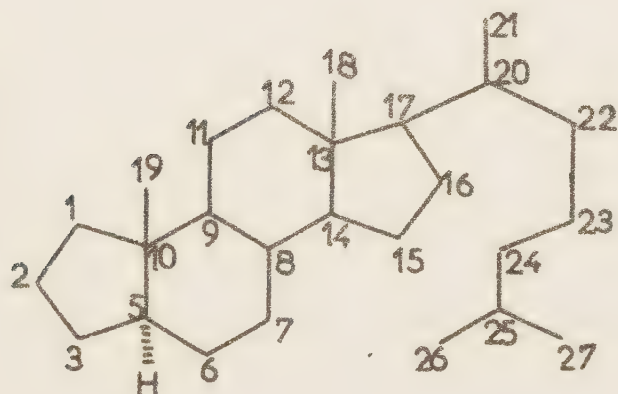
Dans le 4ème chapitre, nous discuterons et tirerons les conclusions de ce travail.

Enfin, dans une annexe, nous présenterons une étude indépendante des résultats précédents et relative à l'acétolyse du tosyloxy-3 β triméthyl-4,4, 6 β (5 α) cholestane.

Nomenclature et numérotation utilisées :



Série diméthyl-4,4 (5 α)cholestane



Série A-nor (5 α) cholestane

CHAPITRE II

ACETOLYSE DES TOSYLOXY-3 β ET 3 α
DIMETHYL-4,4 (5 α) CHOLESTANE

Les produits formés lors de la réaction d'élimination de tosylates sont protégés des acides arène sulfoniques libérés (qui sont des acides forts) par des bases. La base la plus communément utilisée dans les acétolyses est l'acétate de sodium ou de potassium.

L'inconvénient de l'emploi d'une base est que les acétates sont d'assez bons nucléophiles et qu'ils peuvent modifier la composition des produits, la constante de vitesse par modification du mécanisme et enfin ils peuvent produire un effet de sel.

Dans notre cas, l'expérience tendrait à montrer, si l'on s'en réfère à la faible proportion d'acétates obtenus dans le mélange d'acétolyse (~ 1,5%) que le rôle nucléophile de l'acétate est très faible.

A - Acétolyse du tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 30b.

Les résultats de la première partie relative à la description des produits d'acétolyse du tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 30b sont présentés sous forme d'un mémoire. Cette publication en collaboration avec J. LEVISALLES (46) et M. ALLARD traite de la solvolysé de tosylates cétoniques et non cétoniques, ainsi que du traitement des alcools correspondants par PCl_5 .

Outre la comparaison qu'on peut établir entre les produits des séries cétoniques et les produits de la série non cétonique, il existe un tronc commun à ces deux travaux qui est une migration d'hydrure 1,2.

Dans le cas de l'alcool 5a une double migration d'hydrure conduit à l'énone 24 et dans le cas du travail qui nous intéresse, la contraction de cycle dans le tosylate 30b se fait avec une migration d'hydrure 1,2 pour aboutir à l'oléfine 31.*

(*) Pour faciliter la lecture, la numérotation de la publication a été gardée tout au long du travail. Les produits sont repris par ordre de numérotation croissante à la fin de la thèse.

La partie théorique qui concerne le travail proprement dit concerne la série non cétonique. (Elle débute dans la publication avec le paragraphe :

"Migration d'hydrure en l'absence de groupe carbonyle").

N° 223. — Stéréochimie. XXX. — Réactions d'élimination IV (*).

Solvolyse de tosylates cétoniques et migrations d'hydrures,

par Aurélien ABAD, Michel ALLARD et Jacques LEVISALLES.

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences,

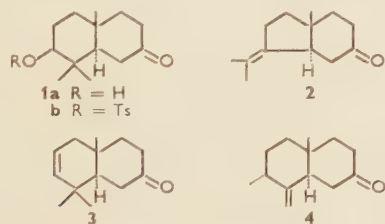
1, rue Grandville, 54-Nancy.) (**).

(Manuscrit reçu le 3.12.68.)

L'acétylolyse du tosylate **13b** et le traitement par PCl_5 de l'alcool correspondant **13a** se font *sans* contraction de cycle. La contraction de cycle par PCl_5 du cétole **5a** se fait avec *double* migration d'hydrure, de C-3 vers C-4 et de C-5 vers C-3. On observe également une migration d'hydrure de C-3 vers C-4 lors de l'acétylolyse des tosylates **30b** et **37b** et lors du traitement par PCl_5 des alcools correspondants **30a** et **37a**.

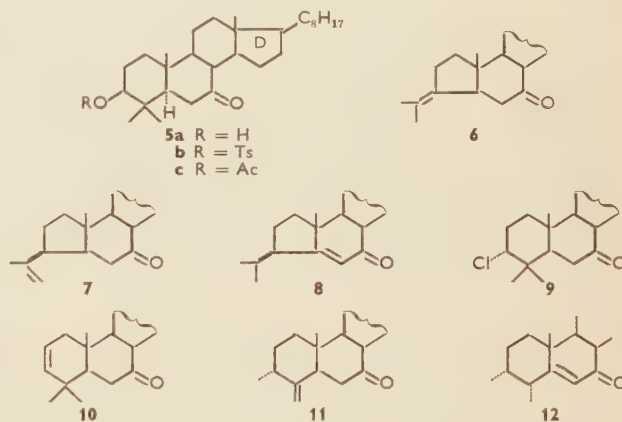
La faible proportion de contraction de cycle lors de la réaction du cétole **5a** par PCl_5 peut être attribuée à une délocalisation appréciable de la charge positive vers C-5 dans le cation **45**.

Lors de la corrélation du (+) carotol avec la (—) dihydrocarbène (1), il avait été observé que la transposition du cétole **1a** donnait des résultats différents selon la méthode utilisée.



L'action du pentachlorure de phosphore sur le cétole **1a** conduisait au produit attendu **2**, alors que l'acétylolyse du tosylate **1b** fournissait un mélange des composés **3** et **4**, sans contraction de cycle. Cette différence avait été confirmée par l'étude du cétole stéroïde **5a**, analogue à **1a**. Traité par le pentachlorure de phosphore, **5a** fournit trois produits de contraction de cycles, **6** (81 %), **7** (13 %) et **8** (1,5 %) accompagnés du chlorure **9** résultant d'une substitution $\text{S}_\text{N}2$ (4,5 %). En revanche, l'acétylolyse du tosylate **5b** fournit peu de produit de contraction de cycle **6** (8 %), mais des quantités importantes de produit non transposé **10** (57 %) et de produits transposés sans contraction de cycle **11** (30 %) et **12** (5 %).

Ces résultats montrent clairement que la présence d'un groupe carbonyle, situé à moyenne distance du site de solvolysé, modifie assez profondément le déroulement normal de la réaction (2). Par ailleurs, la présence en petites quantités des substances **8** et **12**, dans lesquelles



la double liaison a migré, peut être l'indice de migrations d'hydrure lors de la réaction. Ces deux points sont examinés en détail dans le présent mémoire.

Effet du groupe carbonyle conjugué.

Si le faible taux de contraction de cycle lors des acétylolyse de **1b** et **5b** est attribuable au voisinage de l'extrémité positive du dipôle $\text{C}=\text{O}$, on peut penser amplifier cet effet en employant l'énone **13a**, dans laquelle l'extrémité positive du dipôle $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ est beaucoup plus proche du site de solvolysé. L'expérience confirme cette hypothèse.

(*) Mémoire précédent: réf. (13).

(**) Equipe de recherche associée au CNRS.

TABLEAU I

Caractéristiques spectroscopiques des cétones (*).

Formule	IR ν en cm^{-1}	UV λ_{max} (en nm) (ϵ_{max})	DC λ_{max} (en nm) ($\Delta\epsilon_{\text{max}}$)	RMN (**) en millionnières
13b	3 010 1 670		364 (— 0,93)	1 H à 5,80 (s) 1 H à 4,25 (t J = 7,5 Hz)
14	3 090 3 040 1 670 1 625 1 605 900	253 (11 700)	364 (— 0,82)	1 H à 5,73 (s) 1 H à 4,98 (d J = 2 Hz) 1 H à 4,89 (d J = 2 Hz)
15	3 020 1 665 1 615	235 (12 300)	362 (— 0,40)	1 H à 5,73 (s) 2 H à 5,50 (m)
16	3 030 1 660 1 625 1 585	282 (23 900)	362 (— 2,85)	1 H à 5,70 (s) 3 H à 1,85 (s) 3 H à 1,79 (s)
17	1 710		294 (— 0,41)	

(*) Solvants : IR et RMN : CCl_4 ; UV : cyclohexane; dichroïsme circulaire : dioxane.

(**) Référence TMS : s : singulet; d : doublet; t : triplet; m : multiplet.

L'acétolyse du tosylate **13b** fournit un mélange de trois produits. Au plus abondant (57 %), qui est le moins polaire, est attribuée la structure **14** sur la base de ses caractéristiques spectroscopiques indiquées dans le tableau I : les spectres IR et de RMN prouvent la présence d'un groupement $>\text{C}=\text{CH}_2$. En RMN l'absence de méthyle sur double liaison d'une part, l'effet bathochrome en UV du méthylène (cf. les spectres de **14** et de **15** dans le tableau I) excluent une structure telle que **18**.

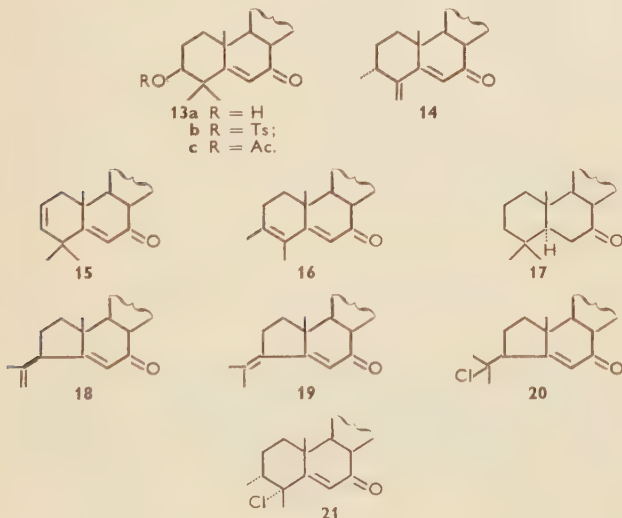
Au produit le moins abondant (8 %) et de polarité intermédiaire, est attribuée la structure **15**, sur la base de ses caractéristiques spectroscopiques (tableau I) et de son hydrogénation catalytique en cétone **17**, que l'on peut aussi obtenir par hydrogénation de la cétone **10**.

Au produit le plus polaire et d'abondance intermédiaire (35 %) est attribuée la structure **16** sur la base de ses caractéristiques spectroscopiques (tableau I) et des réactions suivantes : l'isomérisation acidocatalysée de la

diénone **14** donne quantitativement la diénone **16**. Par ailleurs, l'hydrogénation catalytique de la diénone **14** donne également la diénone **16**, à côté de l'énone **12**. Il est difficile d'imaginer que l'autre structure permise par les données spectroscopiques **19**, puisse provenir de **14** par un réarrangement acidocatalysé; il est tout à fait improbable que la transformation **14** $\rightarrow$ **19** puisse être provoquée par un catalyseur métallique, alors que les migrations d'hydrogène produites par les catalyseurs d'hydrogénation sont bien connues (3). On peut donc admettre que la diénone la plus polaire a bien la structure **16**, c'est-à-dire que l'acétolyse de **13b** se fait sans contraction de cycle.

Le traitement de l'énone **13a** par le pentachlorure de phosphore (4) donne quatre produits. Deux d'entre eux se séparent facilement, les diénones **14** (58 %) et **16** (32 %). La fraction intermédiaire (10 %) contient la diénone **15**, comme le montre son hydrogénation catalytique en un mélange de cétone **17** et d'un produit renfermant du chlore (test de BEILSTEIN positif). Ce produit chloré est séparable par époxydation du mélange : à côté de produits plus polaires non autrement caractérisés, on a pu isoler un produit chloré, dont le spectre IR indique qu'il s'agit d'une énone (bandes à 1 675 et 1 620 cm^{-1}). L'absence de signal vers $\delta \sim 4$ en RMN exclut qu'il s'agisse d'un produit à chlore secondaire, comme **9**, qui avait été isolé lors du traitement du cétole **1a** par le pentachlorure de phosphore (1). Une structure analogue à **20** exigerait en RMN un signal unique et intense pour les deux méthyles du groupe CClMe_2 (peut-être atténué par empêchement à la libre rotation); ce signal n'est pas détectable. Le spectre de RMN montre toutefois deux signaux assez intenses à $\delta = 1,34$ et 1,27. Le signal à 1,34 peut être attribué à un méthyle fixé sur un carbone portant un atome de chlore, ce qui indique une structure du type **21** (en tenant compte des possibilités mécanistiques). La comparaison des signaux du groupe méthyle angulaire en C-10 dans **12** et dans **21** ($\delta = 1,16$ et 1,27 respectivement) est en faveur de la configuration indiquée (*).

(*) Incrément du méthyle 4β : 0,03; incrément du chlore 2α (équivalent à 4α) : 0,08 (5); total des incréments : calculé : 0,11; trouvé : 0,11.



On peut donc conclure de ces résultats que, même avec le pentachlorure de phosphore, qui donnait les produits de contraction de cycle **2** (à partir de **1a**) et **6**, **7** et **8** (à partir de **5a**), la contraction de cycle ne se produit pas avec **13a**.

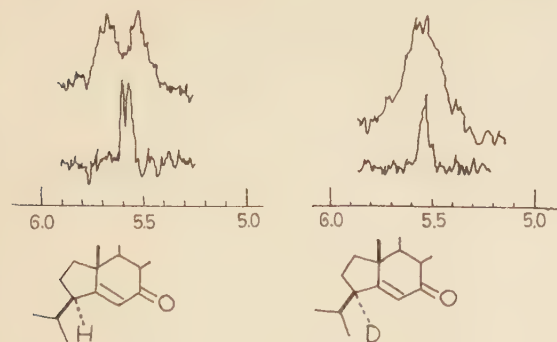


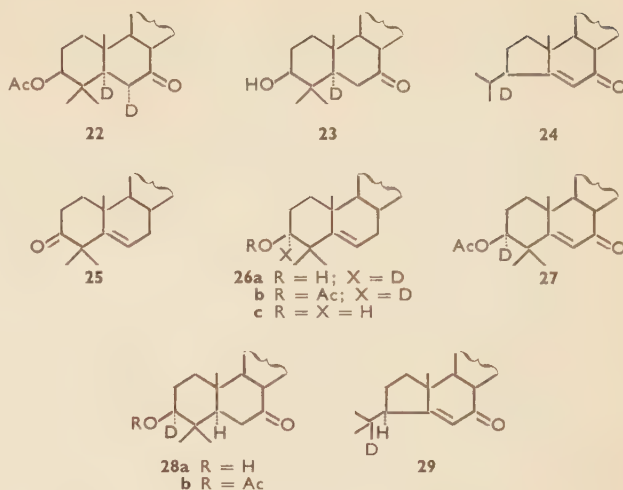
Fig. 1. — Signal du proton vinylique en C-4 dans les cétones **8** et **24** (déplacement chimique en millionnièmes par rapport au TMS).

Migration d'hydrure.

Afin de vérifier l'hypothèse d'une migration d'hydrure, il convient de marquer le substrat par du deutérium. Le substrat choisi est le cétole **5a** convenablement deutérié.

L'acétate **5c**, réduit catalytiquement en présence de deutérium, fournit l'acétate **22**, qui est saponifié en alcool **23** (bande IR à $2\,090\text{ cm}^{-1}$; le départ du deutérium en C-6 a été vérifié par spectrographie de masse). Le traitement de cet alcool par le pentachlorure de phosphore fournit, entre autres produits, la cétone **24**, dont le spectre de RMN est comparé à celui de la cétone **8**. La figure 1 montre le signal du proton éthylénique en C-6. Ce proton est couplé avec le proton allylique en C-3 dans la cétone **8** ($J = 2\text{ Hz}$). En revanche, on peut voir sur la figure 1 que ce couplage a disparu à peu près complètement pour la cétone **24**, ce qui indique que le deutérium a migré de C-5 en C-3. Cette migration intramoléculaire est confirmée par l'examen de la ligne 1 du tableau II, qui indique un pourcentage de migration de 71 %.

Ce résultat incitait à examiner si d'autres migrations n'étaient pas possibles. La réduction par le deutéroaluminure de lithium de la cétone **25** donne l'alcool **26a**, qui



est acétylé en **26b** (6). Par oxydation allylique, on obtient l'acétate **27**, qui est hydrogéné en acétate **28b**, lequel est à son tour saponifié en alcool **28a** (bande IR à $2\,100\text{ cm}^{-1}$). Le traitement de cet alcool par le pentachlorure de phosphore fournit, entre autres produits, la cétone **29** qui présente en IR une bande à $2\,120\text{ cm}^{-1}$, ce qui indique que, dans ce cas également, le deutérium a migré de C-3 en C-4. L'examen de la ligne 2 du tableau II indique un pourcentage de migration de 96 %.

L'ensemble de ces résultats indique donc que la cétone **8** se forme, au moins partiellement, par une double migration intramoléculaire des atomes d'hydrogène situés en C-3 et C-5.

Migration d'hydrure en l'absence de groupe carbonyle.

BIELLMANN et OURISSON (4), ainsi que KOHEN et STEVENSON (7), ont signalé que l'hydrolyse du mésylate **30a** fournissait, entre autres produits, l'oléfine **31**, dont la formation pouvait être expliquée par une migration acidocatalysée de la double liaison de l'oléfine **32**, qui devrait se former initialement [l'isomérisation **32** → **31** est effectivement réalisée (4) par les acides].

Compte-tenu des migrations d'hydrures observées dans la formation de l'énone **8**, on pouvait se demander si

TABLEAU II

Teneurs en produits deutériés (par spectrographie de masse) et pourcentages de migration intramoléculaire.

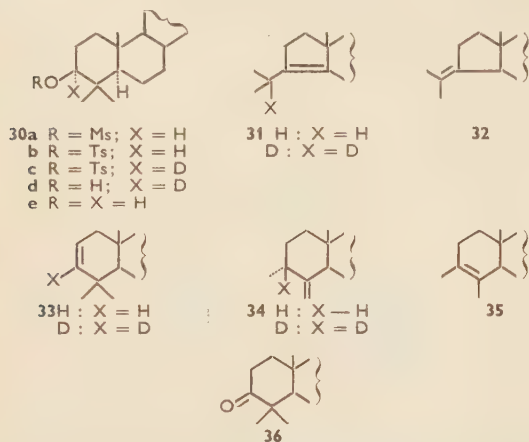
Expérience	Substrat	Teneur en substrat deutérié (***)		Produit	Teneur en produit deutérié (***)		Pourcentage de migration
		d_0	d_1		d_0	d_1	
1	23 (**)	30	70	24	50	50	71
2	28a (**)	3	97	29	7	93	96
3	30c (*)	3	97	31 D	15	85	87
4	30d (**)	4	96	31 D	71	29	30
5	39b (*)	3	97	40 D	21	79	81
6	39a (**)	5	95	40 D	85	15	16

(*) Acétolyse du tosylate.

(**) Action de PCl_5 sur l'alcool.

(***) $A \pm 5\%$ près.

l'oléfine **31** ne se formait pas directement par migration d'hydrure. Dans le cadre d'une autre étude (8), l'acétolyse du tosylate **30b** a été examinée dans ce laboratoire, et la formation de l'oléfine **31** a été également observée.



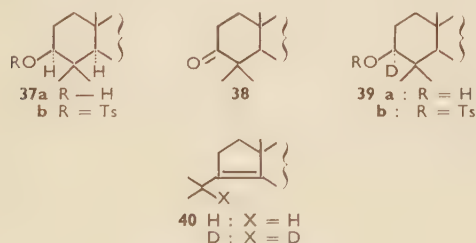
L'acétolyse du tosylate **30b** en présence d'acétate de sodium fournit les produits suivants :

- 1) une fraction renfermant des acétates (1 %) qui n'a pas été autrement caractérisée;
- 2) l'oléfine **31 H** (25 %) (4, 7);
- 3) l'oléfine **32** (43 %) (4, 7);
- 4) l'oléfine **33 H** (8 %) (7, 10);
- 5) l'oléfine **34 H** (16 %) (7);
- 6) l'oléfine **35** (3 %) (11-13);
- 7) des oléfines (4 %), dont les faibles quantités n'ont pas permis la caractérisation.

Dans les conditions de la réaction (15 mn à reflux) l'oléfine **32** reste inchangée. Ce n'est qu'après 6 h de reflux que commence à apparaître l'oléfine **31**, détectée par chromatographie sur couche mince (CCM). Ces résultats incitent donc à penser que l'oléfine **31** se forme bien par une migration d'hydrure. Cette migration a pu être mise en évidence en utilisant le tosylate deutérié **30c**, préparé à partir de la cétone (9) **36** par réduction à l'alumino deutériure de lithium et tosylation de **30d**.

L'acétolyse de **30c**, dans les mêmes conditions que pour **30b**, fournit les oléfines **31 D**, **32**, **33 D**, **34 D** et **35**. Les spectres des oléfines **33 D** et **34 D** (IR et RMN) sont en accord avec la présence de deutérium (voir partie expérimentale). Pour **31 D**, on note en IR une bande de vibration C—D à $2\,145\text{ cm}^{-1}$, et on observe en RMN que les signaux des groupes méthyles du groupement isopropyle en C-4 ne sont plus dédoublés. L'examen de la ligne 3 du tableau II indique un pourcentage de migration de 87 %.

Le traitement de l'alcool **30d** par PCl_5 donne des résultats similaires, mais non identiques : l'hydrocarbure **31 D** présente encore une bande $\nu_{\text{C-D}}$ en IR, mais moins intense que lors de l'acétolyse de **30c**. Par ailleurs, le spectre de RMN montre encore clairement le dédoublement des groupes méthyles de **31 H**, le caractère intramoléculaire de la migration d'hydrure est donc moins net que lors de



Série de l'androstane

l'acétolyse (cf. ligne 4 du tableau II), mais il convient de souligner que les conditions expérimentales interdisent l'emploi d'un milieu tampon.

Comme l'observation en RMN des signaux du groupe isopropyle est malaisée en série cholestanique (à cause de la chaîne latérale), les mêmes opérations ont été également effectuées en série androstanique. Le diméthyl androstanol **37a** (14) a été d'une part converti en son tosylate **37b**, d'autre part, oxydé en diméthyl androstanone **38** (14, 15). Cette cétone, par réduction à l'aluminohydrure de lithium, donne le dérivé deutérié **39b** du diméthyl androstanol, lequel est transformé en son tosylate **39b**.

L'acétolyse de **37b** et **39b**, dans les conditions décrites pour **30b** et **30c**, conduit à des mélanges d'hydrocarbures, desquels ont été extraits respectivement les hydrocarbures **40 H** et **40 D**.

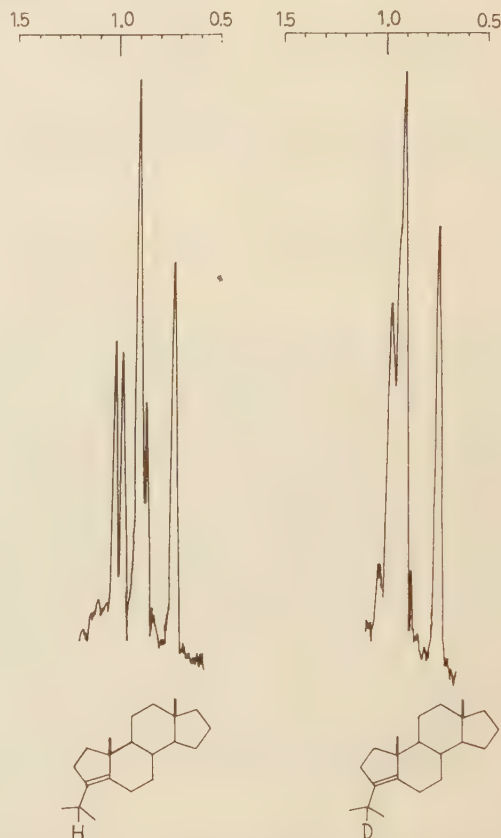


Fig. 2. — Signaux des groupes méthyles dans les hydrocarbures **40 H** et **40 D** (déplacement chimique en millionièmes par rapport au TMS).

La partie relative aux groupes méthyles dans les spectres de RMN de ces deux hydrocarbures est représentée sur la figure 2. Cette figure montre clairement que les deux doublets du groupe isopropyle, dont trois raies sont visibles dans le spectre de **40 H**, disparaissent presque complètement dans le spectre de **40 D**, pour faire place à deux singulets, dont un seul est visible, l'autre étant caché par le signal du groupe méthyle en C-10. Là encore le réarrangement s'est accompagné d'une migration d'hydrure. L'examen de la ligne 5 du tableau II indique un pourcentage de migration de 81 %.

L'action de PCl_5 sur l'alcool **39a** donne également un mélange d'hydrocarbures renfermant **40 H** et **40 D**, mais dans ce cas, la quantité de deutérium conservée est plus faible, en raison d'une formation importante de **40 H** par isomérisation (49 % de **40** au lieu de 12 % de **31 D**). L'examen de la ligne 6 du tableau II indique un pourcentage de migration de 16 %.

TABLEAU III

Répartition des produits dans l'acétolyse des tosylates et dans le traitement des alcools par PCl_5 .

Structure	Formule	Contraction de cycle	Migration de méthyle	Absence de transposition
Acétolyse des tosylates.				
3 β OH	30e	68	19	8
3 β OH; 7 oxo	5a	8 (*)	35	57
3 β OH; Δ -5	26c	70 (**)		30
3 β OH; Δ -5; 7 oxo	13a	42 (***)	92	8
Alcools + PCl_5 .				
3 β OH	30e	95		
3 β OH; 7 oxo	5a	95 (*)	5	
3 β OH; Δ -5	26c	100 (***)		
3 β OH; Δ -5; 7 oxo	13a		95	5

(*) Réf. (1).

(**) Réf. (16, 17, 18).

(***) Réf. (18).

Discussion des résultats.

Le tableau III rassemble les données relatives aux divers substrats étudiés dans ce mémoire et dans des travaux antérieurs. On peut y constater l'influence considérable du groupe carbonyle sur la structure des produits de transposition. Lorsqu'une double liaison C-5; C-6 est présente, la proportion de produits de contraction de cycle passe de 70-100 % en l'absence de carbonyle (26c) à 0 % si le carbonyle est présent.

Ces résultats sont facilement interprétables par l'intermédiaire d'un cation intermédiaire cyclique, possible en l'absence de groupe C = O 41a, mais hautement improbable pour des raisons électrostatiques si un groupe C = O est présent en C-7 41b.

En l'absence de double liaison C-5; C-6, l'influence du groupe C = O reste spectaculaire, lors de l'acétolyse des tosylates 5b et 30b, mais n'est plus décelable lors du traitement des alcools 5a et 30a par PCl_5 . Il est certainement délicat d'interpréter les différences de comportement, en raison de la disparité des conditions expérimentales, mais on peut avancer l'explication suivante: si l'on admet, comme on le fait généralement, que la réaction avec PCl_5 débute par l'estérification de la fonction alcool,

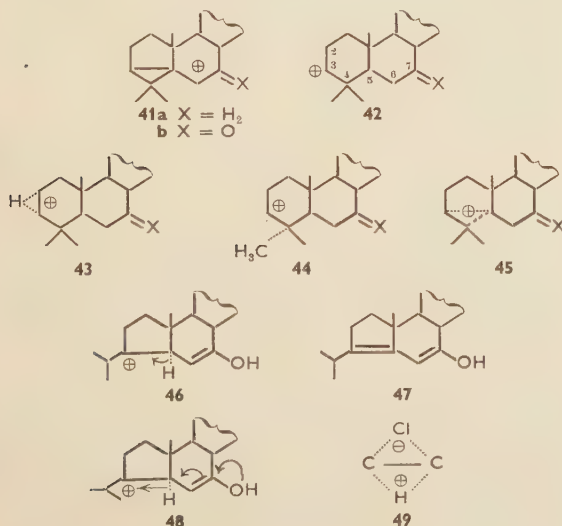
$\text{ROH} + \text{PCl}_5 \rightarrow \text{ROPCL}_4 + \text{HCl}$, on est ramené à la comparaison de l'hétérolyse de la liaison C—O dans ROTs et dans ROPCL_4 .

L'hétérolyse de la liaison C—O dans ROPCL_4 se fait très facilement (15 mn à -10°C), et très vraisemblablement à cette température le cycle A adopte principalement la conformation *chaise*: l'élimination sans transposition 42 $\rightarrow$ 43 et la migration de méthyle 42 $\rightarrow$ 44 ne peuvent se faire et les produits dérivent presque uniquement de la contraction de cycle 42 $\rightarrow$ 45 (95 %).

L'hétérolyse de la liaison C—O dans ROTs est beaucoup plus difficile (15 mn à 120°C). A cette température peuvent apparaître des conformations *non-chaise*, permettant l'élimination sans transposition et la migration de méthyle. Ces deux derniers processus ne sont pas très importants dans le cas du tosylate non cétonique et c'est la migration de méthyle qui prédomine. En revanche, ces deux processus sont prépondérants dans le cas du tosylate cétonique et c'est l'élimination sans transposition qui prédomine.

En examinant les formules 42 à 45, on se convaincra aisément que l'élimination 42 $\rightarrow$ 43 éloigne la charge positive de C-7, et que la migration de méthyle 42 $\rightarrow$ 44 la rapproche. Si la charge positive reste localisée entre C-3 et C-4, la formule 45 n'indique pas de changement de distance entre cette charge et C-7, et la contraction de cycle devrait rester importante, même avec un groupement carbonyle en C-7. Le fait que la contraction de cycle soit beaucoup moins abondante, lorsqu'il y a un groupement carbonyle en C-7, implique qu'une part importante de la charge positive doit être délocalisée sur C-5. Cette délocalisation devrait se refléter dans la vitesse de réaction, et une étude cinétique est en cours pour préciser ce point.

Un dernier résultat remarquable est la double migration d'hydrure mise en évidence lors du traitement des alcools 23 et 28a par PCl_5 : les atomes qui migrent sont *cis*. On peut certes admettre qu'un carbocation issu de 45 puisse s'énoliser en donnant 46, qui, par déprotonation, donnerait le diénol 47, puis la cétone conjuguée 8: c'est bien ainsi que les choses se passent partiellement (30 % de deutérium perdu). Mais ce schéma ne permet pas d'expliquer la migration de deutérium. On pourrait penser à une migration induite par les électrons donnés par l'énol (cf. 48). Sans exclure totalement cette éventualité, il semble qu'on puisse expliquer ce résultat par le simple fait que l'anion (OPCL_4^- ou Cl^-), dans la paire d'ions, se trouve situé nécessairement sur la face β de la molécule, et que par conséquent, il migre à contre courant de l'hydrogène (cf. 49) en passant successivement de C-3 à C-4 (contraction du cycle), puis de nouveau C-3



(première migration d'hydrure) et enfin en C-5 (deuxième migration d'hydrure). La présence de cet anion impose que les migrations se fassent sur la face α , et que les groupes qui migrent soient *cis*.

Ce travail a été rendu possible grâce à des bourses de l'Enseignement Supérieur (M. A.) et des Houillères du Bassin de Lorraine (A. A.). Les auteurs tiennent à remercier M^{lle} HENRY et M^{me} LINSCHIED (Strasbourg), M. PHANTAN-LUU (Marseille), M^{me} JACQUESY, M. GRANGER et M. CANET (Nancy) pour une partie des mesures spectrales, et M. J. P. PETE (Nancy) pour de fructueuses discussions.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

La méthode usuelle d'isolement comporte une dilution éventuelle du milieu réactionnel par l'eau, une extraction par solvant organique, des lavages de la phase organique par l'eau, et éventuellement une solution diluée d'acide, par une solution saturée de HCO_3Na , par une solution saturée de ClNa , un séchage sur SO_4Na_2 et l'évaporation du solvant sous vide. L'éther de pétrole employé est l'éther de pétrole, Eb = 35-65 °C.

Sauf mention contraire, les points de fusion ont été pris sur platine chauffante sous microscope Reichert, les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés en solution dans CHCl_3 sur polarimètre automatique Jouan, les dispersions rotatoires et les dichroïsmes circulaires en solution dans le dioxane sur spectropolarimètre Fica, ou sur dichrographe Roussel-Jouan, les spectres UV en solution dans l'éthanol sur spectrophotomètre Beckman DK 2 A, les spectres IR en solution dans CCl_4 sur spectrophotomètre Beckman IR 10, et les spectres de RMN en solution dans CCl_4 sur l'appareil Varian A-60.

Les longueurs d'ondes en UV, DR et DC sont exprimées en nm, les nombres d'ondes en IR en cm^{-1} et les déplacements chimiques en RMN en millionièmes par rapport au tétraméthylsilane.

La présentation des résultats de dichroïsme circulaire (DC) est explicitée dans la référence (10). En DC et en RMN, l'indique la largeur de bande à mi hauteur.

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

I. — Série de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 (M. A.).

Tosyloxy- β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 **13b**.

On le prépare par action du chlorure de *p*-toluène sulfonyl (15 g) sur l'alcool **13a** (5 g) en solution dans la pyridine (200 ml), à température ordinaire, et on le recrystallise dans l'acétone à froid.

F = 128 °C (décomposition); $[\alpha]_D = -60^\circ$, ($c = 0,35$).

Analyse $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{S}$: Calc. %: C 74,19 H 9,34
Tr. : 74,45 9,15.

DC ($c = 0,10$): 0 (400); — 0,59 (383) épaule; — 0,93 (364) minimum ($\Gamma = 46$); — 0,84 (351) minimum; 0 (320).

Acétolyse du tosylate **13b**.

On chauffe à reflux sous azote pendant 70 mn une solution de tosylate **13b** (2 g) et d'acétate de sodium anhydre (3 g) dans un mélange d'acide (50 ml) et d'anhydride (6 ml) acétiques. Après isolement de la façon habituelle on chromatographie le produit brut (1,4 g) sur gel de silice (200 g).

Le mélange éther de pétrole-éther 98-2 élue successivement la méthyl-3 α méthylène-4 cholestène-5 one-7 **14** (703 mg), qui est recrystallisée dans l'éther de pétrole à 0 °C.

F = 74-75 °C; $[\alpha]_D = -298^\circ$ ($c = 0,27$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}$: Calc. %: C 84,81 H 11,39
Tr. : 84,78 11,35.

DC ($c = 0,14$): 0 (414); — 0,82 (364) minimum ($\Gamma = 66$); — 0,20 (305) fin de courbe.

Le même mélange élue ensuite la diméthyl-4,4 cholestadiène-2,5 one-7 **15** (120 mg), qui est recrystallisée dans le méthanol.

F = 140-141 °C; $[\alpha]_D = -102^\circ$; ($c = 0,17$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}$: Calc. %: C 84,81 H 11,29
Tr. : 84,86 11,33.

DC: ($c = 0,11$): 0 (395); — 0,32 (378) minimum ($\Gamma/2 = 8$); — 0,40 (362) minimum ($\Gamma/2 = 6$); 0 (350); + 0,26 (324) maximum ($\Gamma = 22$); 0 (290).

Le même mélange élue enfin la diméthyl-3,4 cholestadiène-3,5 one-7 **16** (425 mg) que l'on recrystallise dans le méthanol.

F = 103-104 °C; $[\alpha]_D = -346^\circ$; ($c = 0,40$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}$: Calc. %: C 84,81 H 11,29
Tr. : 84,80 11,36.

DC ($c = 0,13$): 0 (430); — 2,85 (362) minimum ($\Gamma = 58$); — 0,70 (315) fin de courbe.

Diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **17**.

1) On agite à température et pression ordinaires, en présence de palladium sur charbon (5 %, 50 mg) sous atmosphère d'hydrogène, une solution de la cétone **10** (100 mg) (1) dans l'acétate d'éthyle (10 ml). Après isolement de la façon habituelle, on fractionne le produit brut (95 mg) par CCM analytique. On obtient la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **17** que l'on recrystallise dans le méthanol.

F = 103-104 °C; $[\alpha]_D = -40^\circ$; ($c = 0,25$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$: Calc. %: C 83,99 H 12,15
Tr. : 83,98 12,23.

DC ($c = 0,24$): 0 (340); — 0,41 (294) minimum ($\Gamma = 38$); 0 (240);

2) On hydrogène comme ci-dessus une solution de la diénone **15** (39 mg) dans l'acétate d'éthyle (10 ml) en présence de palladium sur charbon (5 %, 50 mg). Le produit brut est purifié comme précédemment, puis recrystallisé dans le méthanol. On obtient la cétone **17** que l'on identifie par son point de fusion (F = 103-104 °C), son point de fusion de mélange (F = 103-104 °C) et son spectre IR.

Isomérisation de la diénone **14**.

A une solution de la diénone **14** (100 mg) dans l'acide acétique (20 ml), on ajoute quelques gouttes de HClO_4 , puis on chauffe 90 mn au bain-marie. Après isolement de la façon habituelle, on filtre le produit brut (95 mg) sur gel de silice (5 g), l'élution se faisant par un mélange éther de pétrole-éther 96-4.

On obtient la diméthyl-3,4 cholestadiène-3,5 one-7 **16** (80 mg) que l'on recrystallise dans le méthanol et identifie par son point de fusion (F = 103 °C), son point de fusion de mélange (F = 102-103 °C) et son spectre IR.

Diméthyl-3 α , 4 α cholestène-5 one-7 **12**.

On agite à température et pression ordinaires en présence de palladium sur charbon (5 %, 100 mg) sous atmosphère d'hydrogène, une solution de la diénone **14** (600 mg) dans l'acétate d'éthyle (40 ml). Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut sur gel de silice.

Le mélange éther de pétrole-éther 99-1 élue successivement une huile (30 mg) que l'on ne caractérise pas, puis la diénone **14** de départ (162 mg) que l'on recrystallise dans l'éther de pétrole et identifie par son point de fusion (F = 73-75 °C) et son point de fusion de mélange (F = 73-75 °C) et son spectre IR. Le même mélange élue ensuite la diméthyl-3 α , 4 α cholestène-5 one-7 **12** (137 mg) que l'on recrystallise dans le méthanol et identifie par son point de fusion (F = 103-104 °C) et son point de fusion de mélange (F = 103-105 °C) et son spectre IR (1).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$: Calc. %: C 84,40 H 11,72
Tr. : 84,37 11,63.

DC ($c = 0,14$): 0 (390); — 0,26 (375) minimum, ($\Gamma = 10$); 0 (370); + 1,18 (333) maximum ($\Gamma = 40$); 0 (285).

UV: 227 (8 900).

IR: 1675 et 1620.

RMN: 1 H à 5,59 singulet large ($\Gamma = 5,5$ Hz).

Le même mélange élue enfin la diméthyl-3,4 cholestadiène-3,5 one-7 **16** (130 mg) que l'on recrystallise dans l'éther de pétrole et identifie par son point de fusion (F = 103-104 °C), son point de fusion de mélange (F = 102-104 °C) et son spectre IR.

Action de PCl_5 sur le céto **13a**.

A une solution agitée vigoureusement de **13a** (2 g) dans le mélange anhydre benzène (400 ml)-toluène (100 ml), on ajoute PCl_5 (3 g) et maintient à — 10 °C pendant 15 mn, en faisant barboter un fort courant d'azote sec. On ajoute alors une solution de Na_2CO_3 (10 %, 400 ml) et agite 1 h. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (1,9 g) sur gel de silice (200 g).

Le mélange éther de pétrole éther 98-2 élue successivement la méthyl-3 α méthylène-4 cholestène-5 one-7 **23** (650 mg), qui est recrystallisée dans l'éther de pétrole à 0 °C et identifiée par son point de fusion ($F = 74-75$ °C), son point de fusion de mélange ($F = 74-75$ °C) et son spectre IR.

Le même mélange élue un produit A, puis la diméthyl-3,4 cholestadiène-3,5 one-7 **25** (360 mg), que l'on recrystallise dans le méthanol et identifie par son point de fusion ($F = 103-104$ °C), son point de fusion de mélange ($F = 102-104$ °C) et son spectre IR.

Le produit A, homogène en CCM, présente un test de Beilstein positif, mais son spectre de RMN et son point de fusion ($F = 140-170$ °C) font présager qu'il s'agit d'un mélange, dont la résolution partielle a été faite de la manière suivante.

Hydrogénation catalytique de A.

On agite à température et pression ordinaires, en présence de palladium sur charbon (5 %, 100 mg) et sous hydrogène, une solution de A (90 mg) dans l'acétate d'éthyle (20 ml). Après isolement de la façon habituelle, on fractionne le produit brut par CCM préparative en diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **28**, identifiée au produit d'hydrogénation de la cétone **15** (*vide supra*) par son point de fusion ($F = 102-103$ °C), son point de fusion de mélange ($F = 102-104$ °C) et son spectre IR, et en un produit cristallisé, dont le test de Beilstein est positif, mais qui n'a pas pu être autrement caractérisé à cause de sa faible quantité.

Époxydation de A.

On agite une solution de A (100 mg) dans le benzène (20 ml) en présence d'acide *p*-nitroperbenzoïque (200 mg) une nuit à température ordinaire.

Après isolement de la façon habituelle, on fractionne par CCM préparative le produit brut en un produit B, de même Rf que le produit A, et des produits plus polaires non caractérisés.

B a un test de BEILSTEIN positif.

$F = 155-157$ °C.

Analyse $C_{29}H_{47}OCl$: Calc. %: C 77,85 H 10,51
Tr. : 77,77 10,62.

IR: 1 645 et 1 620.

RMN: aucun signal au delà de 2,00.

Il s'agit vraisemblablement de la diméthyl-3 α , 4 β chloro-4 α cholestène-5 one-7 **27**, mais la faible quantité de produit ne permet pas la réalisation de réactions propres à confirmer cette structure.

II. — Série de la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 (M.A.).

Dideutério-5 α , 6 α acétoxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **22**.

Elle s'obtient comme l'acétate **5c** (1), mais en opérant en présence de deutérium.

Deutério-5 α hydroxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **23**.

Elle s'obtient en saponifiant l'acétate **22**, comme décrit pour le cétole **5a** (1).

IR: bande à 2 090.

Deutério-3 α isopropyl-3 β A-nor cholestène-5 one-7 **24**.

Elle s'obtient en traitant l'alcool **23** par PCl_5 comme décrit pour la cétone **8** (1). Elle est identifiée par son point de fusion ($F = 95-97$ °C) et son spectre IR.

RMN: 1 H à 5,59 (singulet).

IR: 2 120, 1 670 et 1 640.

Spectre de masse: $d_1 = 50$ %; $d_0 = 50$ %; absence de d_2 .

Deutério-3 α hydroxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 **26a**.

Il s'obtient en réduisant la cétone **25** par $LiAlD_4$ (6).

Deutério-3 α acétoxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 **26b**.

Il s'obtient par acétylation de l'alcool **26a**.

Deutério-3 α acétoxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 **27**.

Il s'obtient à partir de l'acétate **26b** par oxydation allylique, comme pour l'acétate **13c** (1).

Deutério-3 α acétoxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **28b**.

Il s'obtient en réduisant l'acétate **27** comme décrit pour **5c** (1).

Deutério-3 α hydroxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **28a**.

Il s'obtient par saponification de l'acétate **28b** comme décrit pour **5a** (1).

IR: bande à 2 100.

RMN ($CDCl_3$): aucun signal vers 3,21.

(Deutério-2' propyl-2')-3 β A-nor cholestène-5 one-7 **29**.

Elle s'obtient en traitant l'alcool **28a** par PCl_5 et en procédant comme pour **5a** (1). Elle est identifiée par son point de fusion ($F = 96-98$ °C) et son spectre IR.

RMN: 1 H à 5,60 (doublet, $J = 2$ Hz).

IR: 2 120, 1 670 et 1 640.

III. — Série du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane (A.A.).

Deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestan-ol-3 β **30d**.

A une solution de diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **36** (2,5 g) dans l'éther anhydre (40 ml) on ajoute $LiAlD_4$ (100 mg) et on agite pendant 1 h. Après extraction habituelle on sépare l'alcool 3 β **30d** de son épimère par une chromatographie sur gel de silice (120 g). L'alcool **30d** (2,3 g) ainsi élué fond à 152-154°. Après recrystallisation dans le mélange éther-éthanol, $F = 154-155$ °C.

IR: 2 120 cm^{-1} (forte), 2 070 cm^{-1} (plus faible).

RMN: absence de tout signal correspondant à un proton géminé à l'hydroxyle.

Tosyloxy-3 β deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **30c**.

Il est préparé de la même façon que le tosylate **30b** non deutérié (4); $F_{inst} = 130$ °C.

Acétolyse du tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **30b**.

On chauffe à reflux pendant 15 mn le tosylate (1 g) dans l'acide acétique anhydre (35 ml) en présence d'acétate de sodium (1,35 g). Après isolement de la façon habituelle, les produits de la réaction (695 mg) sont directement chromatographiés sur gel de silice imprégné à 10 % de nitrate d'argent. On sépare dans un premier temps (élution à l'éther de pétrole) les fractions oléfiniques (659 mg), puis dans un deuxième temps (éther, éther de pétrole), la fraction acétate (11 mg) qu'on n'a pas étudiée.

La fraction oléfinique renferme les hydrocarbures suivants, élus dans cet ordre: (**32**, **33 H** et **35** ont été identifiés à des échantillons authentiques). Toutes les oléfines sont recrystallisées dans le mélange éther-acétone.

Diméthyl-3,4 (5 α) cholestène-3 **35** (3 %).

$F = 108,5-110$ °C.

IR: aucune bande caractéristique.

RMN: large pic à 1,54 (6 H).

$[\alpha]_D = +1,5^\circ$ ($c = 0,79$).

[Litt.: (13) $F = 106-107$ °C; $[\alpha]_D = 1,4^\circ$; (11) $F = 106,5-108$ °C; $[\alpha]_D = +5^\circ$; (12) $F = 105-106$ °C; $[\alpha]_D = +8^\circ$.

Isopropylidène-3 A-nor (5 α) cholestane **32** (43 %).

$F = 100-101$ °C.

IR: aucune caractéristique.

RMN: 1,7 (3 H) 1,57 (3 H).

$[\alpha]_D = +17,5^\circ$ ($c = 0,4$).

[Litt. (7): $F = 99-100$ °C; $[\alpha]_D = +5^\circ$; (7) $F = 97-98$ °C; $[\alpha]_D = +10^\circ$.

Diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 **33 H** (8 %).

$F = 89-91$ °C.

IR: 3 015, 1 660, 725.

RMN: signal vers 5,3 (2 H).

$[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 0,6$).

[Litt. (7): $F = 89-90$ °C; $[\alpha]_D = +38^\circ$; (10) $F = 89-90$ °C; $[\alpha]_D = +44^\circ$.

Isopropyl-3 A-nor cholestène-3 (5) **31 H** (25 %).

$F = 57-58$ °C.

RMN: absence de proton oléfinique et de méthyle surdouble liaison.

$[\alpha]_D = +51^\circ$ ($c = 0,2$).

[Litt. (4): $F = 96-99$ °C, $[\alpha]_D = +20^\circ$; (7): $F = 98-99$ °C, $[\alpha]_D = +15^\circ$.

Méthyl-3 α méthylène-4 (5 α) cholestane **34H** (16 %).

F = 126-129 °C.

IR: 3 085, 1 640, 890.

$[\alpha]_D = +57^\circ$ ($c = 0,18$).

RMN: 4,44 (1 H) ($\Gamma = 4$ Hz) singulet; 4,72 (1 H) ($\Gamma = 7$ Hz) singulet.

Groupe méthyles: 1,08 (doublet; $J = 7$ Hz); 0,92, 0,82, 0,67 et 0,65 (singulets).

(Litt. (7): F = 125-127 °C; $[\alpha]_D = +105^\circ$).

RMN: 1,14, 0,91, 0,82, 0,68 et 0,65).

Isomérisation de l'hydrocarbure **32**.

On chauffe à reflux pendant 2 h une solution d'oléfine **32** (100 mg) dans l'éthanol (40 ml) en présence de tétrachlorure de carbone (3 ml) et d'acide chlorhydrique fumant (3 ml). On extrait de la façon habituelle. L'hydrocarbure **31 H** obtenu est purifié par CCM. Une recristallisation dans le mélange éther-acétone fournit l'oléfine **31 H** (65 mg), caractérisée par son point de fusion, F = 57-57,5 °C, son point de fusion de mélange, F = 56-58 °C, son pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D = +52^\circ$ ($c = 0,35$) et son spectre de RMN.

Essai d'isomérisation de l'oléfine **32** dans le milieu d'acétolyse.

L'oléfine **32** est traitée séparément dans les conditions de la réaction. A une solution d'oléfine **32** (100 mg) dans l'acide acétique anhydre (5 ml), on ajoute de l'acide paratoluène sulfonique (60 mg) et de l'acétate de sodium (160 mg). On porte à reflux le mélange pendant 15 mn. L'extraction conduit de la façon habituelle fournit de façon pratiquement quantitative **32** (96 mg).

Acétolyse du tosyloxy-3 β deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **30c**.

On porte à reflux pendant 15 mn le tosylate **30c** (1,63 g) dans l'acide acétique anhydre (50 ml) en présence d'acétate de sodium (1,6 g). Les produits de la réaction extraits de la façon habituelle sont chromatographiés sur gel de silice (55 g) imprégné à 10 % de nitrate d'argent.

L'éther de pétrole élue les hydrocarbures dans l'ordre suivant:

Diméthyl-3,4 (5 α) cholestène-3 **35**.

Identique à celui obtenu lors de l'acétolyse de **30b**.

Isopropylidène-3 A-nor (5 α) cholestane **32**.

Identique à celui obtenu lors de l'acétolyse de **30b**.

Deutério-3 diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 **33 D**.

F = 88-90 °C.

IR: 2 230.

RMN: quadruplet à 5,36 (1 H); $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 5$ Hz.

[Deutério-2' propyl-2']-3 A-nor cholestène-3 (5) **31 D**.

F = 56,5-57,5 °C.

IR: 2 145 cm^{-1} .

RMN: différence avec le spectre du produit non deutérié.

Deutério-3 β méthyl-3 α méthylène-4 (5 α) cholestane **34 D**.

F = 125-128 °C.

IR = 2 140.

RMN: singulet à 1,08 pour le méthyle **3 α** .

Traitement du deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanol-3 β **30d** par PCl_5 .

A une solution agitée vigoureusement de l'alcool **30d** (3,9 g) dans le mélange anhydre benzène (800 ml)-toluène (200 ml), on ajoute PCl_5 (6 g) et maintient à -10°C pendant 15 mn, en faisant barboter un fort courant d'azote sec. On ajoute alors une solution de Na_2CO_3 (10 %, 800 ml) et agite pendant 1 h. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (3,8 g) sur gel de silice imprégnée de nitrate d'argent (10 %; 200 g). L'élution se fait à l'éther de pétrole.

Des produits élués (3,65 g) on isole et caractérise:

L'isopropylidène-3 A-nor (5 α) cholestane **32** (3 g; 82,5 %).

Qui est identifié au produit obtenu lors de l'acétolyse du tosylate **30c** par son point de fusion (F = 100-101 °C), son point de fusion de mélange (F = 100-101 °C) et son spectre IR.

Le (deutério-2' propyl-2')-3 A-nor cholestène-3 (5) **31 D** (0,44 g; 12 %).

Identifié à **31 D** obtenu ci-dessus par son point de fusion (F = 56-57 °C), son point de fusion de mélange (F = 56-57,5 °C), son pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D = +51,9^\circ$ ($c = 0,70$), et son spectre IR, notamment: $\nu_{\text{C-D}}$ à 2 145 cm^{-1} (intensité = 40 % de l'intensité du produit obtenu dans l'acétolyse de **30c**).

En RMN le dédoublement des signaux des groupes méthyles en C-4 reste encore visible, mais est moins intense que dans **31 H**.

IV. — Série du diméthyl-4,4 (5 α) androstane (A. A.).

Diméthyl-4,4 (5 α) androstanol **33 37a**.

Préparé selon (14).

F = 160-162 °C.

Acétate, F = 121,5-122,5 °C.

[Litt. (14): F = 162-163 °C]

(acétate: F = 123-124 °C).

Tosylate **37b**.

A l'alcool **37a** (1,3 g) en solution dans la pyridine (20 ml), on ajoute du chlorure de paratoluènesulfonyl (4,2 g). On laisse séjourner 48 h à température ordinaire. Le tosylate, isolé de la façon habituelle, est recristallisé dans le mélange éther-acétone.

F_{inst} = 173 °C; $[\alpha]_D = -7,2^\circ$ ($c = 0,62$).

Analyse: Calc. %: C 73,32 H 9,23

Tr. : 73,20 9,38.

IR (CHCl_3): 3 030, 1 600, 1 180, 1 165.

Diméthyl-4,4 (5 α) androstanone-3 **38**.

A **37a** (1,75 g) dans l'acétone (80 ml), on ajoute le réactif de Jones-Kiliani (2,5 ml) et on agite pendant 15 mn. L'extraction conduite de la façon habituelle fournit **38** (1,75 g).

F = 121-123 °C; $[\alpha]_D = -30^\circ$, ($c = 0,56$).

(Litt. (14): F = 119-121 °C, $[\alpha]_D = -25^\circ$; (15): F = 121-122 °C; $[\alpha]_D = -26^\circ$).

Deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) androstanol-3 β **39a**.

La cétone **38** (1,75 g) en solution dans l'éther anhydre (60 ml) est traitée sous agitation par LiAlD_4 (130 mg) pendant 2 h. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice. **39a** (1,5 g) est recristallisé dans le mélange éther-éthanol.

F = 164 °C.

Tosylate **39b** préparé comme **37b**.

F_{inst} = 174 °C; $[\alpha]_D = -7,9^\circ$, ($c = 0,72$).

Isopropyl-3 A-nor androstène-3 (5) **40 H**.

On porte à reflux pendant 15 mn une solution de tosylate **37a** (1,5 g) et de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ anhydre (1,4 g) dans l'acide acétique anhydre (45 ml). Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (1 g) sur gel de silice imprégnée de NO_3Ag . On sépare ainsi l'hydrocarbure **40 H** (240 mg).

F = 61-62 °C; $[\alpha]_D = +43,2^\circ$ ($c = 0,65$).

Analyse: Calc. %: C 88,04 H 11,96

Tr. : 88,02 11,77.

RMN: signaux des méthyles: 0,72, 0,86, 0,90, 0,98, 1,02 absence de protons oléfiniques.

(Deutério-2' propyl-2')-3 A-nor androstène-3 (5) **40 D**.

On opère, comme précédemment, avec le tosylate **39b** (1,1 g) et $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ anhydre (1,1 g) dans l'acide acétique anhydre (35 ml). On obtient l'hydrocarbure **40 D**.

F = 60-62 °C.

F = 59,5-61,5 °C en mélange avec **40 H**.

RMN: signaux des méthyles: 0,72, 0,90, 0,96 absence de protons oléfiniques.

Traitement du deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) androstanol-3 β **39a** par PCl_5 .

A une solution agitée vigoureusement de l'alcool **39a** (1,55 g) dans le mélange anhydre benzène (390 ml) toluène (150 ml), on ajoute PCl_5 fraîchement sublimé (3 g) et maintient à -10°C

pendant 15 mn, en faisant barboter un courant d'azote sec. On ajoute alors une solution de NaCO_3 (10 %, 400 ml) et agite pendant 1 h. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (1,5 g) sur gel de silice imprégné à 10 % de nitrate d'argent (90 g). L'élution se fait à l'éther de pétrole.

Des hydrocarbures élués (1,29 g), on caractérise le dérivé cyclopenténique **40 D** (630 mg) (49 %) par son point de fusion ($F = 61,5-62,5^\circ\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F = 60-62^\circ\text{C}$) et son spectre IR ($[\alpha]_D = +42^\circ$, $c = 0,42$).

IR: C-D, $2\,140\text{ cm}^{-1}$, (très faible).

R.M.V: dédoublement des méthyles en C-4 net.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) M. ALLARD, J. LEVISALLES et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 303.
- (2) G. OUISON et P. CRABBE, *Les Triterpènes Tétracycliques*, Hermann, Paris, 1961, p. 31.
- (3) J. B. BREAN, D. C. EATON et H. B. HENBEST, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1974.
- (4) J. F. BIELLMANN et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 331.

- (5) J. C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 2224.
- (6) R. B. WOODWARD, A. A. PATCHETT, D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES et R. B. KELLY, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1131.
- (7) F. KOHEN et R. STEVENSON, *J. org. chem.*, 1965 **30**, 2268.
- (8) A. ABAD et J. LEVISALLES, en préparation.
- (9) Y. MAZUR et F. SONDHEIMER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 5220.
- (10) A. LABACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
- (11) J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES et P. C. PHILLIPS, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 753.
- (12) C. W. SHOPPEE et G. A. R. JOHNSTON, *J. chem. Soc.*, 1961, p. 3261.
- (13) J. LEVISALLES et J. P. PETE, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3747.
- (14) T. G. HALSALL, E. R. H. JONES, E. L. TAN et G. R. CHAUDRON, *J. chem. Soc.*, 1966 (C), p. 1374.
- (15) C. SHAPIRO et C. DJERASSI, *Tetrahedron*, 1964, **20**, 1987.
- (16) R. M. MORIARTY et E. S. WALLIS, *J. org. chem.*, 1959, **24**, 1274.
- (17) R. M. MORIARTY et E. S. WALLIS, *J. org. chem.*, 1959, **24**, 1987.
- (18) Y. M. Y. HADDAD et G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.*, 1959, p. 769.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*.
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 2^e trimestre 1969.
Masson et C^{ie} éditeurs, Paris.

Erratum.

Il est à noter que la description des produits obtenus lors de l'acétolyse du tosylate 30b n'est pas complète. En effet, la proportion de l'oléfine 34H, qui a été purifiée par recristallisations successives, n'est pas de 16% dans le mélange d'oléfines. (voir schéma 11).

Ce pourcentage représente en réalité 34H plus l'oléfine 50 (éliminée par recristallisation).

Pour s'en assurer, le brut des eaux-mères de la dernière recristallisation de 34H a été traité par le tétr oxyde d'osmium dans la pyridine. Il conduit presque exclusivement à 2 diols de polarités voisines (proportions ~40-60%); chacun des 2 diols traité séparément par l'acide périodique dans l'éthanol fournit la même cétone: l'acétyl-3 β A-nor (5 α) cholestane * 51 (43).

Le pourcentage relatif de 34H et de 50 a été déterminé par résonance magnétique nucléaire de la façon suivante : 34H présente 2 signaux (voir partie expérimentale) à 4,44 et 4,72 millionièmes correspondants aux protons oléfiniques, alors que ceux de 50 (préparé au laboratoire par une autre voie (9)), donnent un seul signal à 4,74 millionièmes.

Grâce à l'intégration et à un calcul simple, on peut définir assez correctement sur le spectre RMN du mélange le pourcentage relatif des 2 * : 34H (~ 60%) 50 (~ 40%).

* Nous avons préféré cette méthode à celle qui consiste à déterminer la proportion relative des diols obtenus par action de OS O₄ sur le mélange pour deux raisons : - d'une part, elle est bien plus rapide et plus commode pour un usage répété. - d'autre part, la vitesse d'addition d'OS O₄ varie d'une oléfine à l'autre et on n'est pas totalement certain que toute l'oléfine ait réagi.

Réaction du tosylate 3 β 30b dans AcOD.

Afin de voir si l'acide acétique n'intervenait pas dans le processus de formation des hydrocarbures (soit par isomérisation, soit par ouverture d'intermédiaires cyclopropaniques), nous avons utilisé l'acide acétique deutérié (O-D) comme solvant. Après avoir préparé les hydrocarbures comme précédemment nous avons constaté en IR (avec des concentrations élevées en oléfines, voir partie expérimentale) l'absence de toute vibration C-D ou C=C-D ce qui exclut l'introduction de deutérium par le solvant lors de l'acétolyse.

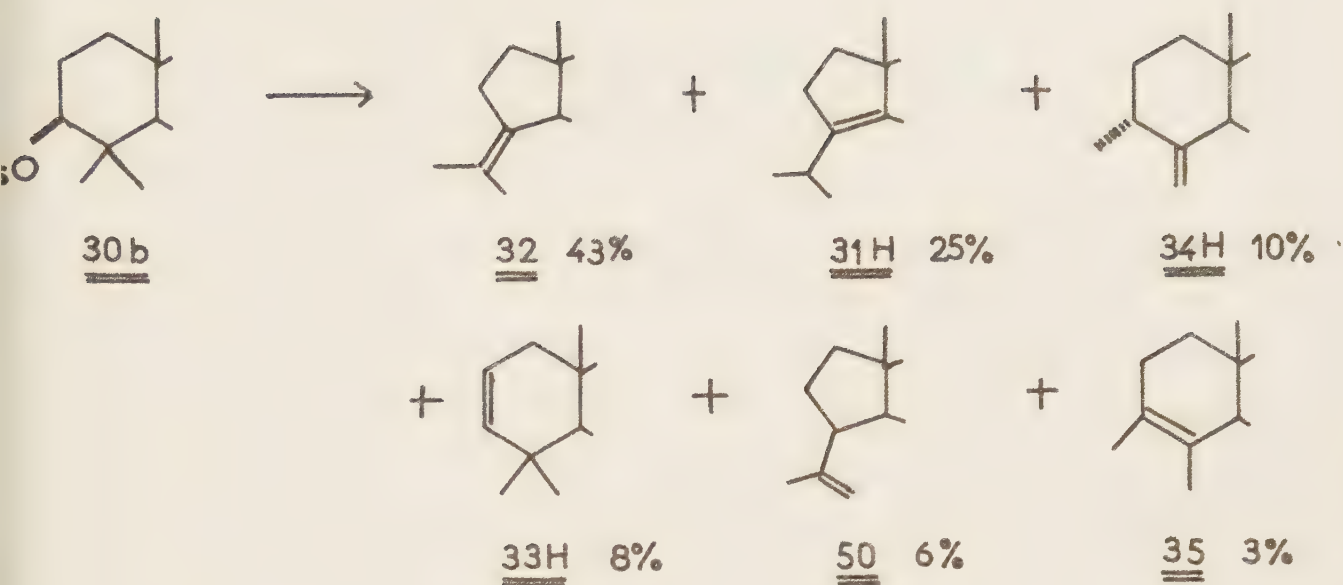


schéma 11: Produits d'acétolyse du tosylate-3 β

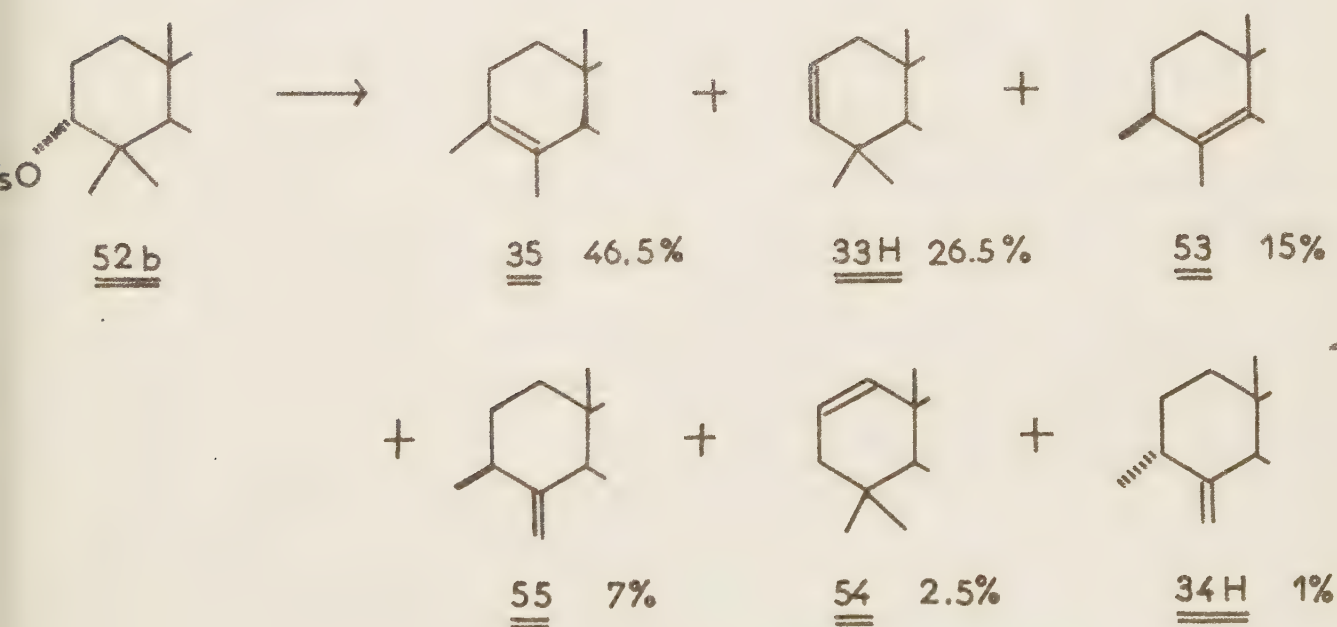


schéma 12: Produits d'acétolyse du tosylate-3 α

B - Acétolyse du tosyloxy-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 52b.

Traité pendant 15 mn dans l'acide acétique bouillant en présence d'acétate de sodium, le tosylate 52b fournit une fraction oléfinique comprenant les hydrocarbures (98,5%) 35, 53, 33H, 55, 54, 34H (voir schéma 12) et une fraction contenant les acétates (1,5%) qui n'a pas été autrement caractérisée.

Tous les hydrocarbures étaient déjà connus et leurs constantes décrites dans la littérature (8) (44), excepté 55 qui n'avait été caractérisé qu'à partir de la cétone correspondante obtenue par ozonolyse (8). Nous avons obtenu la même cétone 56 par traitement de 55 au tétr oxyde d'osmium, puis coupure des diols par l'acide périodique.

Les oléfines 54 et 34H qui forment un mélange inséparable ont été identifiées de la façon suivante :

l'addition de OS O₄ au mélange conduit à deux paires de diols où l'un est toujours largement majoritaire.

Nous les avons séparés et traités séparément par l'acide périodique :

Les diols 57 conduisent de façon quantitative à la cétone 59 qui est en tout point identique à celle obtenue à partir de l'oléfine 34H.

La coupure des diols 58 est complexe (voir partie expérimentale), pour cette raison, nous avons préféré faire l'identification au niveau du diol purifié (~ 95% du mélange).

Le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 54 a été préparé de deux façons, toutes deux différentes de celle de la littérature (44) :

- par élimination du diméthyl-4,4 (5 α) cholestanol-2 β 60 dans la pyridine en présence de SOCl₂.*

* A côté de 54, l'alcool 60 partiellement deutérié en C-3 α (voir partie expérimentale) conduit à l'oléfine 33 comme on s'y attendait, mais aussi à un sulfite "dimère" de formule 61 comprenant 2 molécules de stéroïde.

- Par réduction de la diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 one-
3 62 par LiAlH_4 dans l'éther en présence de chlorure d'aluminium.

L'addition d' OS O_4 sur l'hydrocarbure de synthèse 54 conduit, après purification, à un diol (environ 95% du mélange), qui a les mêmes caractéristiques physiques que le diol provenant du mélange d'acétolyse.

Ceci établit de façon certaine la présence de l'oléfine 54 dans les produits d'acétolyse du tosylate-3 α 52b.

C - Acétolyse des tosylates deutériés.

La stéréochimie de la réaction d'élimination sans transposition peut être suivie de façon commode en remplaçant l'un des atomes d'hydrogène en C-2 par du deutérium.

La préparation stéréospécifique des alcools deutériés 63b, 64b, 30c, 67b, 65b, 66b, 52c, 68b a été décrite antérieurement (45) (8) (46).

Le tableau I rassemble les résultats de cette réaction. On peut constater clairement que la réaction d'élimination sans transposition n'est pas stéréospécifique.

La ligne correspondant au tosylate 52c montre une perte de deutérium de 17% en C-3, et le tosylate doublement deutérié 68b conduit à 33 avec 20,5% de molécule dideutériée.

Ces mêmes remarques peuvent être faites pour la série des tosylates 3 β , mais les pourcentages correspondants aux valeurs citées plus haut restent nettement plus faibles (2,5% et 8,5% respectivement).

Ces résultats tendent à montrer que lors de la formation de 33 un atome d'hydrogène (ou deutérium) migre du carbone C-2 vers le carbone C-3.

Cette hypothèse a été confirmée par les expériences suivantes :

Nous avons préparé les époxydes 2 α ,3 α des oléfines 33D obtenues à partir des tosylates deutériés 65b et 66b. La résonance magnétique nucléaire montre que les protons situés en C-2 et C-3 de l'époxy-2 α ,3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 69a résonnent à des champs différents. L'attribution exacte des pics a été réalisée en préparant le deutério-2 β époxy-2 α ,3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 69b à partir de l'oléfine 33 deutériée en C-2 obtenue par pyrolyse du benzoate dideutérié 67c; l'époxyde 69c deutérié en C-3 a été préparé à partir de l'oléfine 33 deutérié en C-3 obtenue par pyrolyse du benzoate 30f.

TABLEAU I

Résultats de la réaction des tosylates.

Structure	Formule	Pourcentage (a) d'oléfine <u>33H</u>	Nombre d'atomes de deutérium par molécule (b)				Pourcentages corrigés		
			tosylate de départ		oléfine 33H		<u>33H</u>	(c) <u>33D</u>	(d) <u>33DD</u>
			d ₁	d ₂	d ₁	d ₂			
3β-OTs	<u>30b</u>	a							
3β-OTs-2βD	<u>63b</u>	7	0.92		0.31		66.5	33.5	
3β-OTs-2αD	<u>64b</u>	6	0.89		0.76		15	85	
3β-OTs-3αD	<u>30c</u>		0.965		0.94		2.5	97.5	
3β-OTs-2αD-2βD	<u>67b</u>	7.5	0.055	0.91	0.875	0.08		91.5	8.5
3α-OTs	<u>52b</u>	26.5							
3α-OTs-2βD	<u>65b</u>	19	0.92		0.705		23.5	76.5	
3α-OTs-2αD	<u>66b</u>	20	0.96		0.63		34.5	65.5	
3α-OTs-3βD	<u>52c</u>		0.97		0.81		17	83	
3α-OTs-2αD-2βD	<u>68b</u>	21	0.05	0.89	0.79	0.19		79.5	20.5

(a) erreur absolue estimée à ± 2

(b) erreur absolue estimée à ± 0.03

(c) 33D : 33 monodeutéié.

(d) 33DD: 33 dideutéié.

Connaissant le nombre d'atomes de deutérium présents sur C-2 ou C-3 par spectrométrie de masse, on peut, grâce à l'intégration des signaux, calculer directement le nombre d'atomes d'hydrogène en C-2 et en C-3 (voir partie expérimentale).

On trouve ainsi :

- Pour l'époxyde de l'oléfine 33 provenant du tosylate trans 65b :

en C-2 : $0.43H \pm 0.05H$ *

en C-3 : $0.80H \pm 0.05H$ *

- Pour l'époxyde de l'oléfine 33 provenant du tosylate cis 66b :

en C-2 : $0.37H \pm 0.05H$ *

en C-3 : $0.97H \pm 0.05H$ *

Ceci montre de façon claire: que le deutérium dans 33 provenant de 65b n'est pas localisé uniquement en C-2 et que l'atome d'hydrogène qui migre est exclusivement l'hydrogène trans par rapport au groupe tosylo (aux erreurs expérimentales près).

Le pourcentage de la migration (20%) est le même que celui observé à partir du tosylate dideutérié 68b (20.5%).

Nous avons vérifié qu'une migration de C-3 vers C-2 n'avait pas lieu. L'oléfine 33 provenant du tosylate 52c a été époxydée comme précédemment. (voir partie expérimentale); le même raisonnement donne les résultats suivants :

en C-2 : $1.00H \pm 0.05H$ *

C-3 : $0.17H \pm 0.05H$ *

Le deutérium est donc uniquement localisé en C-3.

* Ces résultats tiennent compte de la correction à apporter du fait de la deutérioration partielle des produits de départ.

Une sensibilité aux acides de 33 a été observée lors de la pyrolyse des benzoates (8); et malgré l'acétate de sodium jouant le rôle de tampon dans la réaction d'acétolyse, on pouvait se demander si l'acide paratoluène sulfonique qui est libéré ne pourrait pas jouer un rôle semblable.

Pour le vérifier, nous avons procédé à l'expérience suivante :

si on soumet un échantillon partiellement deutérié de 33 (0.705 ± 0.03 atome de deutérium par molécule) aux conditions de la réaction, on récupère quantitativement l'oléfine 33 ayant, dans la limite des erreurs expérimentales la même teneur en deutérium (0.71 ± 0.03 atome de deutérium par molécule). Ceci exclut nettement tout échange de deutérium pendant la réaction. On peut donc considérer que les teneurs en deutérium trouvées dans 33 correspondent aux produits cinétiques de la réaction.

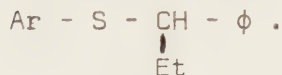
D - Effets de sel sur la répartition des produits d'acétolyse.

Dans le but d'une étude mécanistique concernant la formation de 33 nous avons été amenés à examiner l'influence d'un sel inerte sur la distribution des produits lors de l'acétolyse.

Des études récentes (47) (48) (49) (50) ont montré qu'un sel pouvait modifier la composition d'un mélange lors d'une acétolyse ou d'une chlorolyse.

Ainsi STREITWIESER et coll. (47) observent, lors de l'acétolyse du tosyloxy-2 octane une augmentation de la racémisation et du réarrangement par addition de LiClO_4 .

De même, KWART et coll. (48) constatent une diminution de l'activité optique et une augmentation du pourcentage d'acétates lors de la chlorolyse dans l'acide acétique de sulfures optiquement actifs



Les auteurs attribuent ces résultats au fait que le perchlorate de lithium favorise les paires d'ions séparés par le solvant ou même les ions dissociés aux dépens des paires d'ions intimes.

1 - Cas du tosylate-3 β 30b.

Nous avons remplacé une partie de l'acétate de sodium par du perchlorate de lithium (0.4M) lors de la solvolysé du tosyloxy-3 β 30b (0.05M). La concentration en acétate adoptée (0.1M), suffisante pour neutraliser l'acide paratoluène sulfonique libéré, ne suffit pas dans ce cas à éviter l'isomérisation des hydrocarbures.

Une telle observation de l'augmentation de l'acidité apparente du milieu par addition de LiClO_4 avait déjà été faite entre autres par CORRIU et coll. (51) et CRISTOL et coll. (52), lors de l'addition de AcOH en présence de LiClO_4 sur le cyclohexène et le norbornadiène respectivement.

Pour que les pourcentages d'hydrocarbures correspondent aux produits cinétiques de la réaction, nous avons augmenté la concentration en acétate de sodium jusqu'à 0.7M. Cette valeur de 0.7M a été retenue après des essais d'isomérisations de l'oléfine 32*. Nous avons augmenté graduellement la concentration en AcONa (tout en gardant celle en LiClO_4 constante) jusqu'à vérification en C.C.M. de la non isomérisation dans les conditions de la réaction de 32. Nous avons vérifié ensuite, sur C.C.M. que dans ces conditions (AcONa 0.7M, LiClO_4 0.4M) tous les hydrocarbures obtenus lors de la solvolysé des tosylates 3 β et 3 α sont stables et ne s'isomérisent pas.

Les tableaux II et III rassemblent les résultats des réactions du tosylate 3 β dans les différents milieux.

Pour essayer de définir le rôle du cation Li^+ dans cet effet, nous avons remplacé LiClO_4 par AcOLi . Le tableau III présente les variations observées selon qu'il s'agit de produits à cycle contracté, de produits à migration de méthyle ou du produit d'élimination simple.

On note une augmentation des produits à cycle contracté aux dépens des produits à migration de méthyle lorsque la réaction s'effectue en présence de LiClO_4 ou de AcOLi .

* 32 et 34H sont les plus sensibles à la variation d'acidité du milieu.

L'oléfine 32 a été choisie car elle est plus abondante et est obtenue plus facilement pure.

TABLEAU II : Réaction du tosylate-3 β (0.05M) en présence de sels (pourcentages).

oléfines concentrations	<u>32</u>	<u>31H</u>	<u>50</u>	<u>34H</u>	<u>35</u>	<u>33H</u>
AcONa 0.5M	43	25	6	10	3	8
AcOLi 0.5M	42.5	22	13	7.5	2	8.5
AcONa 0.1M						
LiClO ₄ 0.4M	6	79	0	2	2	6
AcONa 0.7M LiClO ₄ 0.4M	31.5	44	6	4	2	6.5
AcONa 0.7M AcOLi 0.4M	40.5	26	13	7	2	8

TABLEAU III : Réaction du tosyloxy-3 β (0.05M) en présence de sels.

concentrations	Produits à cycle contracté	Produits à migra- tion de méthyle	Produit d'élimi- nation simple
AcONa 0.5M	74	13	8
AcOLi 0.5M	77.5	9.5	8.5
AcONa 0.1M LiClO ₄ 0.4M	85	4	6
AcONa 0.7M LiClO ₄ 0.4M	81.5	6	6.5
AcONa 0.7M AcOLi 0.4M	79.5	9	8

2 - Cas du tosylate-3 α 52b.

Les mêmes expériences que précédemment ont été reprises. (Résultats tableau IV). Le tableau V présente cette fois-ci les produits classés en deux groupes : les produits à migration de méthyle et les produits d'élimination simple sans réarrangement. Les premiers augmentent légèrement par addition de sel.

TABLEAU IV : Réaction du tosylate-3 α (0.05M) en présence de sels (pourcentage)

oléfines concentrations en sel	<u>35</u>	<u>33H</u>	<u>53</u>	<u>34H</u> ^x	<u>54</u> ^x	<u>55</u>
AcONa 0.45M	46.5	26.5	15	1.0	2.5	7
AcOLi 0.45M	45.5	24.5	17.5	1	2.5	8
AcONa 0.7M LiClO ₄ 0.4M	47.5	21.0	18	1.5	3	8
AcONa 0.7M AcOLi 0.4M	44.5	24	16.5	1.5	3	8.5

x 34H et 54H forment un mélange inséparable, seul le cas de AcONa 0.45M a été calculé exactement à partir des diols. Dans les autres cas, on suppose que le pourcentage 30-70 reste valable.

TABLEAU V : Réaction du tosylate-3 α (0.05M) en présence de sels.

Oléfines concentrations en sel	Produits à migration de méthyle	Produit d'élimination sans réarrangement
AcONa 0.45M	69.5	29
AcOLi 0.45M	72	27
AcONa 0.7M LiClO ₄ 0.4M	76	24
AcONa 0.7M AcOLi 0.4M	71	27

3 - Cas des tosylates deutériés.

a) Tosyloxy-3 β -deutério-3 α -diméthyl-4,4 (5 α)-cholestane 30c.

Dans la première partie qui représente la réf. 46 nous avons vu que le tosylate 30c conduit au dérivé cyclopenténique 31D par une migration d'hydrure 1,2 de C-3 vers C-4.

Pour évaluer la variation de cette migration avec l'addition d'un sel nous avons attribué à chacun des milieux une "aptitude migratrice de H[⊖]", en tenant le raisonnement suivant : le cation VI qui a subi la contraction de cycle (voir schéma 4) est certainement à l'origine du dérivé cyclopenténique 31, il correspond aussi sans doute au pourcentage de produits à cycle contracté; grâce au marquage au deutérium, on peut connaître le pourcentage de dérivé cyclopenténique 31 obtenu directement par migration d'hydrure *. 31 a été isolé lors des solvolyses dans les trois conditions citées au tableau VI et son pourcentage de deutérium déterminé.

Exemple de calcul : cas de AcONa 0.5M.

Nous observons 74% de produits à cycle contracté, qui proviennent donc du cation VI, parmi lesquels 25% de 31 deutérié à 85%. On tire de cela que 74% d'intermédiaire tel que VI conduisent à 21% (25% $\times$ 85%) de 31D par migration d'hydrure intramoléculaire, d'où le pourcentage de 31D par rapport à l'ensemble des produits à cycle contracté: 28.3% (= $\frac{21}{74}$).

Ce même pourcentage peut être défini pour les deux autres cas présentés dans le tableau VI.

On constate ainsi que le pourcentage relatif de 31D est 2 ou 1,8 fois plus important dans les cas où la réaction s'effectue en présence de perchlorate de lithium. Ce qui revient à dire que la migration 1,2 d'hydrure est 2 ou 1,8 fois plus importante dans ces cas, puisque l'intermédiaire VI est supposé être le même dans les trois cas.

* Nous avons vérifié que la migration est irréversible. Le dérivé 31D partiellement deutérié (0.59 $\pm$ 0.03 atome de D par molécule) traité dans les conditions de la réaction ne voit pas changer sa proportion de deutérium (0.58 $\pm$ 0.03 atome de D par molécule).

TABLEAU VI : "Aptitude migratrice de $M^{\ominus}$ " lors de la formation de 31.

Conditions	AcONa 0.5 M	AcONa 0.1M LiClO ₄ 0.4M	AcONa 0.7M AcONa 0.4M
Pourcentage de produits à cycle contracté	74	85	81.5
Pourcentage de <u>31</u>	25	79	44
Pourcentage de migration lors de la formation de 31	85	62	95
Pourcentage de <u>31D</u>	21	49	42
Pourcentage relatif de <u>31D</u>	$28.3 = \frac{21}{74}$	$57.6 = \frac{49}{85}$	$51.5 = \frac{42}{81.5}$
"Aptitude migratrice"	$1 = \frac{28.3}{28.3}$	$2.03 = \frac{57.6}{28.3}$	$1.81 = \frac{51.5}{28.3}$

b) Tosylates deutériés en C-2.

Les résultats de l'élimination en présence de perchlorate de lithium sont rassemblés dans le tableau VII.

Les pourcentages corrigés pour 33H et 33D tiennent simplement compte de la deutériation partielle des tosylates de départ. (en effectuant une règle de 3).

La modification apportée par le changement de milieu est dans ce cas dans la limite des erreurs expérimentales.

TABLEAU VII : Réaction d'élimination en présence de sel

AcONa 0.7M, LiClO₄ 0.4M

Tosylates	Formule	Nombre d'atomes de D		Pourcentage corrigé *	
		tosylate de départ	<u>33D</u>	<u>33H</u>	<u>33D</u>
3α-OTs-D-2α	<u>66b</u>	0.96	0.62	35.5 (34.5)	64.5 (65.5)
3α-OTs-D-2β	<u>65b</u>	0.92	0.69	25 (23.5)	75 (76.5)
3β-OTs-D-2α	<u>64b</u>	0.89	0.73	18 (15)	82 (85)

* Entre parenthèses : pourcentages obtenus lors de l'acétolyse en présence d'acétate de sodium seul.

E - Etude cinétique.

1 - Etude cinétique de l'acétolyse des tosylates non
deutériés.

Nous avons mesuré à trois températures les vitesses d'acétolyse des esters sulfoniques 30b et 52b dans l'acide acétique en présence d'acétate de sodium.

Les constantes de vitesse du premier ordre et les paramètres d'activation (énergie d'activation d'Arrhénius, enthalpie d'activation, entropie d'activation), sont rassemblés dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII : Cinétique de l'acétolyse des tosylates 3α et 3β .

Tosylates	Formule	T(± 0.1°C)	$10^6 k_1$ sec ⁻¹	$E^\ddagger$ kcal/mole	$\Delta H^\ddagger$ kcal/mole	$\Delta S^\ddagger$ cal. deg. ⁻¹ mole ⁻¹
3β - OTs	<u>30b</u>	50.3	6.29±0.06	27.7±0.4	27.2±0.6	2.0±1.5
		70.0	80.2±0.6			
		79.9	262±4			
3α - OTs	<u>52b</u>	50-3	17.5±0.6	27.2±0.9	26.5±0.9	0.3±0.6
		60.0	58.3±1.0			
		70.0	199±7			

Nous avons voulu nous assurer de la signification de ces constantes de vitesse expérimentales; en effet, si l'on admet que la libération du groupe tosylo implique le passage par une paire d'ions (23) (24), il faut estimer l'importance de la réaction inverse qui se produit à partir de cette paire d'ions.

Nous avons donc étudié la nature de l'effet de sel du perchlorate de lithium dans l'acétolyse des esters 30b et 52b.

Les cinétiques d'acétolyse observées en présence de perchlorate de lithium sont du premier ordre jusqu'à environ 70% de la réaction. Les résultats obtenus (voir figures 3 et 4) vérifient dans le domaine de concentration 0.01M à 0.05M pour 30b et 0.001M à 0.015M pour 52b *, la relation linéaire déjà proposée (25) (26) $k_t = k_t^0 (1 + b [\text{LiClO}_4])$ avec $k_t^0 = 7.7 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$ (k_t^0 expérimental : $7.9 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$) pour 30b à 70.0°C et $b = 31$; pour 52b $k_t^0 = 1.93 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$ (k_t^0 expérimental : $1.93 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$) et $b = 41$ à 70.0°C.

On vérifie donc que l'effet de sel du perchlorate de lithium n'est qu'un effet de sel normal. L'absence d'effet de sel spécial peut signifier que dans la première étape de l'acétolyse de 30b et 52b la réaction inverse à partir de la paire d'ions séparés par le solvant est peu importante; ce qui permet d'identifier la constante de vitesse mesurée à la constante d'ionisation de l'ester.

* La présence de LiClO_4 rend l'appréciation du virage plus délicate; le tosylate-3 α 52b étant en concentration plus faible que le tosylate-3 β 30b pour des raisons de solubilité (voir partie expérimentale), nous n'avons pas pu obtenir de résultat cohérent pour des concentrations supérieures à 0.015M en LiClO_4 dans ce cas.

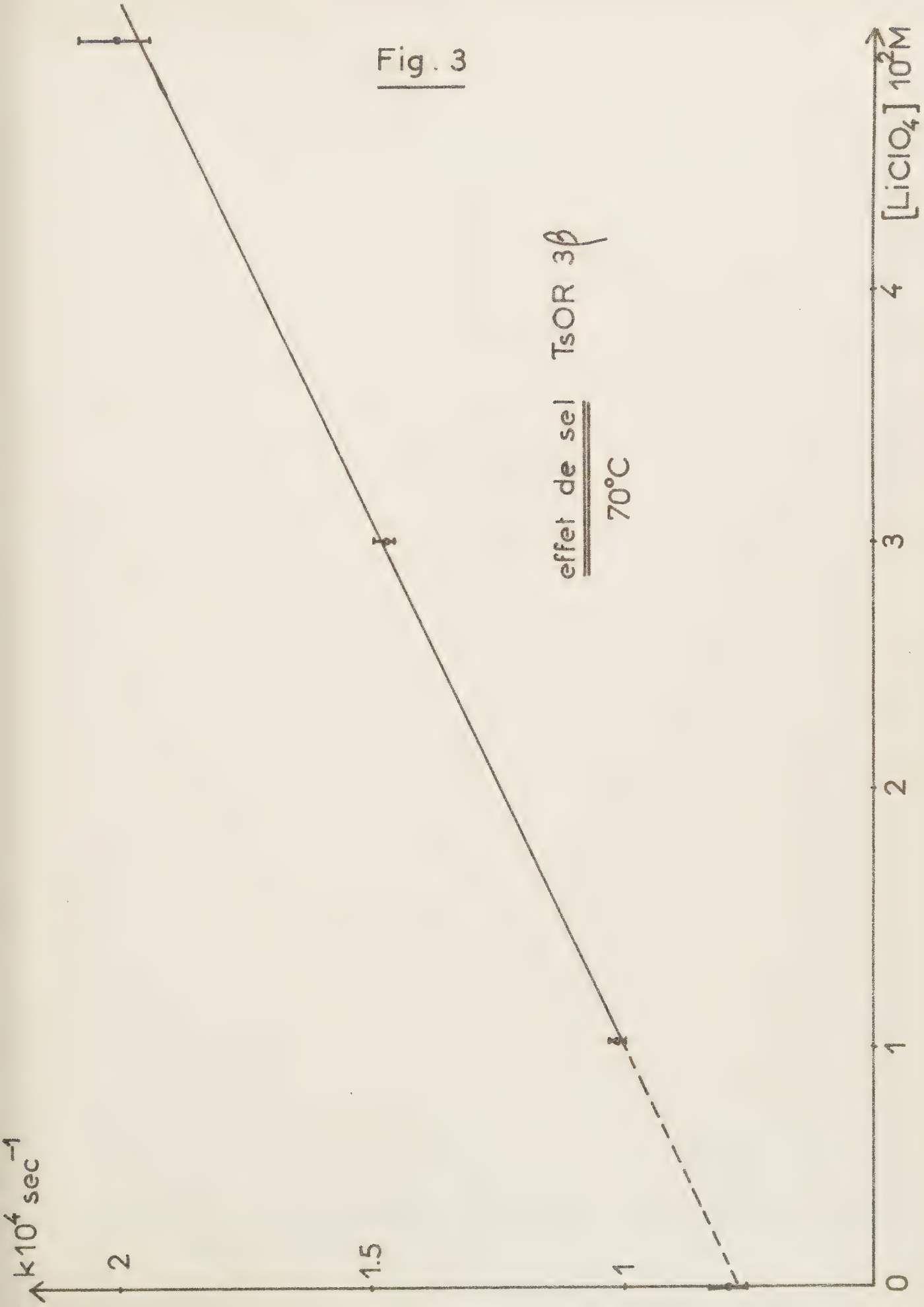
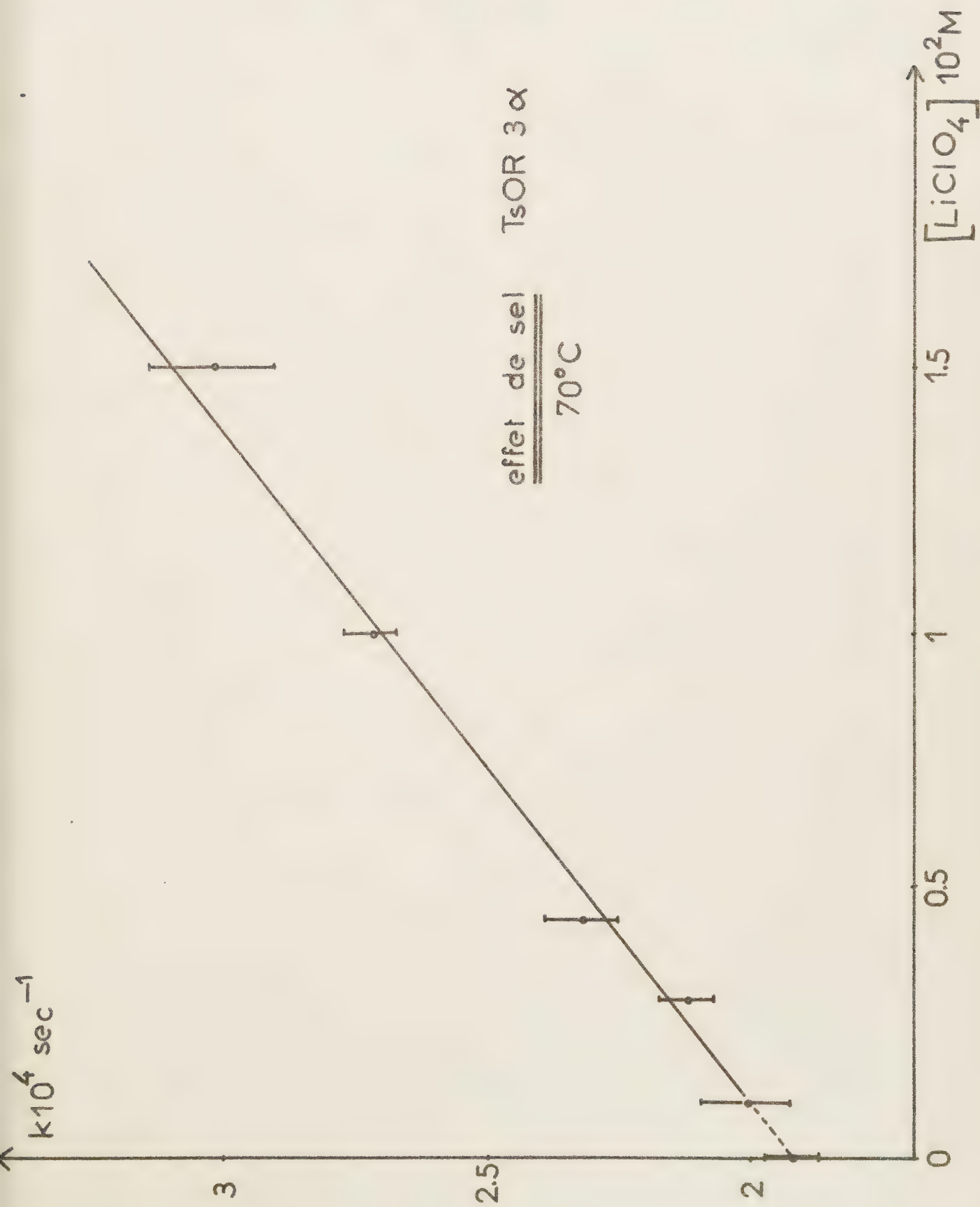


Fig. 4



2 - Etude cinétique de l'acétolyse des tosylates deutériés

a) Tosylates deutériés en α .

Un effet isotopique secondaire a été montré par STREIT-WIESER et coll. (27) dans le cas où un hydrogène en α est remplacé par un deutérium. Les exemples rencontrés à présent dans la littérature sont nombreux et cet effet est généralement attribué pour une grande part à la diminution de la constante de force de vibration de la liaison C-H en passant de l'état initial tétraédrique (vibration de valence) à l'état de transition conduisant à l'ion carbonium (vibration en dehors du plan) (28). L'effet isotopique étant dû à la nature différente des constantes de force pour les liaisons C-H et C-D. Cette différence dans la nature des liaisons provoque une diminution différente de la constante de force lors du passage de l'état tétraédrique à l'état trigonal.

Le calcul, prenant pour modèle un ion carbonium isolé et considérant les vibrations mises en cause précédemment, donne un effet isotopique $k_H/k_D = 1,4$ (28); la valeur plus faible observée voisine de 1.15 est attribuée à la proximité du groupe partant dans l'état de transition qui empêche cette forme de vibration, diminue la fréquence de vibration et cause un effet plus faible.

Les effets isotopiques que nous avons observés sont rassemblés dans les tableaux IX et X. L'ordre de grandeur des effets isotopiques α est celui que l'on rencontre généralement dans la littérature.

b) Tosylates deutériés en β .

Il y a quelques années déjà, LEWIS et BOOZER (29) et SHINER (30) trouvèrent que les constantes de vitesse de solvolysse diminuent de façon appréciable quand un atome d'hydrogène est remplacé par un atome de deutérium sur le carbone en β du site réactif. L'interprétation de cet effet est assez controversée. On peut citer rapidement les origines généralement invoquées pour cet effet :

- l'hyperconjugaison entre les liaisons C-H et C-X dans l'état de transition. Le maximum de diminution de la vitesse est observé quand l'axe C-D est parallèle à l'axe de l'orbitale p vacante qui se développe (53) (54) (55).
- changement de l'état d'hybridation en passant de la molécule tétraédrique à l'ion intermédiaire (trigonal) (différence de vibration: (31)).
- répulsion entre liaison non liées (32); les répulsions concernant les atomes de deutérium, quand on fait la moyenne sur toutes les vibrations, sont plus faibles que celles pour l'hydrogène, qui a la caractéristique d'avoir une amplitude de vibration plus grande.
- participation de l'atome d'hydrogène à l'ionisation (56) (57). Elle se fait d'autant mieux que C-H et C-X sont antipériplanaires.

Nous citons dans les tableaux IX et X les effets isotopiques trouvés. Dans les deux séries (tosylates 3 β et 3 α), l'effet isotopique β le plus important est celui où les liaisons C-H et C-OTs sont trans.

TABLEAU IX : Effets isotopiques des tosyloxy-3 β .

T ($\pm 0.1^\circ\text{C}$)	Tosylates	Formule	k . 10 ⁶ (sec ⁻¹)	kH/kD
50.3	OTs-3 β	<u>30b</u>	6.29 $\pm$ 0.06	
	OTs-3 β -D-2 α	<u>64b</u>	5.79 $\pm$ 0.008 *	1.09 $\pm$ 0.02
	OTs-3 β -D-2 β	<u>63b</u>	6.17 $\pm$ 0.06 *	1.02 $\pm$ 0.02
	OTs-3 β -D-3 α	<u>30c</u>	5.63 $\pm$ 0.07 *	1.12 $\pm$ 0.03
70.0	OTs-3 β	<u>30b</u>	80.2 $\pm$ 0.6	
	OTs-3 β -D-2 α	<u>64b</u>	75.3 $\pm$ 0.9 *	1.06 $\pm$ 0.02
	OTs-3 β -D-2 β	<u>63b</u>	79.0 $\pm$ 0.9 *	1.01 $\pm$ 0.02
	OTs-3 β -D-2 α D-2 β	<u>67b</u>	71.8 $\pm$ 1.0 *	1.11 $\pm$ 0.03

* Ces valeurs tiennent compte de la correction à apporter du fait de la deutériation partielle des produits.

TABLEAU X : Effets isotopiques des tosyloxy-3 α .

T($\pm 0.1^\circ\text{C}$)	Structure	Formule	$k \cdot 10^6$ (sec^{-1})	$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$
50.3	OTs-3 α	<u>52b</u>	17.5 $\pm$ 0.5	
	OTs-3 α -D-2 α	<u>66b</u>	16.0 $\pm$ 0.4 *	1.09 $\pm$ 0.06
	OTs-3 α -D-2 β	<u>65b</u>	14.6 $\pm$ 0.5 *	1.20 $\pm$ 0.08
60.0	OTs-3 α	<u>52b</u>	58.3 $\pm$ 1.0	
	OTs-3 α -D-2 α	<u>66b</u>	53.6 $\pm$ 0.9 *	1.09 $\pm$ 0.04
	OTs-3 α -D-2 β	<u>65b</u>	48.5 $\pm$ 0.7 *	1.20 $\pm$ 0.04
	OTs-3 α -D-2 β -D-2 α	<u>68b</u>	44.7 $\pm$ 0.5 *	1.30 $\pm$ 0.05
	OTs-3 α -D-3 β	<u>52c</u>	49.7 $\pm$ 0.8 *	1.17 $\pm$ 0.04

* Ces valeurs tiennent compte de la correction à apporter du fait de la deutériation partielle des produits.

3 - Etude cinétique des tosylates cétoniques 5b et 13b.

A - Introduction.

L'influence d'un groupement cétonique lors de la solvolysé a été montrée du point de vue chimique (67) (38). Les résultats cinétiques de KRAUS et ROTHENWOHRER (39) montrent que, dans l'acétolyse des tosyloxy-2 endo céto-9 bicyclo (3,3,1) nonane (schéma 13) et tosyloxy-2 endo céto-8 bicyclo (3,2,1) octane, la vitesse de réaction est environ six fois inférieure à la vitesse en série non cétonique.

Le ralentissement est attribué à un effet électronique attracteur de la cétone, comme on était en droit de s'y attendre. Mais par ailleurs, la présence du carbone trigonal du carbonyl peut entraîner une déformation de la molécule par rapport à la molécule non carbonylée, telle que l'effet attracteur du carbonyle soit compensé par l'effet déformateur. Ainsi peut-on expliquer les résultats de GASSMAN et MARSHALL (40) et de SCHLEYER, DONALDSON et WATTS (41). En série bicyclo (2,2,1) heptanique la solvolysé n'est pas influencée par la présence d'un carbonyle en C-7. (voir schéma 14).

B - Etude cinétique - Résultats.

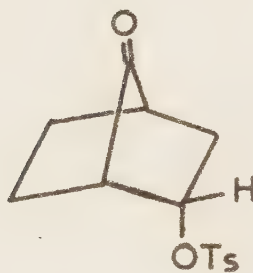
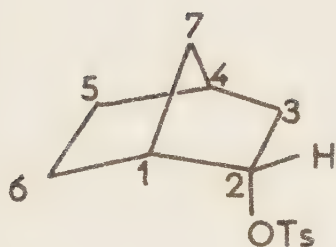
L'influence d'un groupe cétonique sur la distribution des produits est rapportée dans la première partie du mémoire présenté dans cette thèse (46).

En vue de compléter cette étude et de confirmer les résultats chimiques, nous avons entrepris, en collaboration avec B. HAVETTE, l'étude cinétique d'acétolyse des tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane-7 5b et diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 13b.

Les constantes de vitesse du premier ordre jusqu'à 70% de la réaction ont été calculées à plusieurs températures, le tableau XI résume ces valeurs ainsi que les grandeurs thermodynamiques qui s'y rattachent.



schéma 13



à 25°C $k = 8.28 \cdot 10^{-8} \text{ sec}^{-1}$

$k = 8.66 \cdot 10^{-8} \text{ sec}^{-1}$

schéma 14

TABLEAU XI : Acétolyse des tosylates cétoniques.

Structure	Formule	T(±0.1°C)	k.10 ⁶ sec ⁻¹	E [‡] kcal/mole	ΔH [‡] kcal/mole	ΔS [‡] u.e
OTs-3β Δ ⁵ -one-7	<u>13b</u>	50	9.9±0.2	26.2±0.6	25.7 ±0.4	-1.6±1.2
		65	58.5±1.3			
		70	107±3			
		75	188.5±3.5			
OTs-3β one-7	<u>5b</u>	70	4.53±0.07	28.0±0.2	28.0 ±0.5	-1.3±1.3
		80	15.8±0.5			
		85	26.2±0.35			
		90	46.0±1.2			
		95	80.0±1.2			

CHAPITRE III

DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

REMARQUES

La nature des produits réarrangés ressemble fortement à celle de l'élimination des tosylates dans la collidine (8) bien que les pourcentages soient fort différents.

Les produits transposés obtenus à partir du tosylate 3 α sont uniquement des produits à migration de méthyle.

Le tosylate 3 β présente au contraire des produits à migration de méthyle et des produits à cycle contracté.

L'hydrocarbure d'élimination simple sans réarrangement est présent dans les deux séries et sa formation semble différente (du moins en partie) de celle observée jusqu'à présent dans cette série (8) (9).

A - Cas du tosylate 3 α .

Le cas du tosylate 3 α sera discuté en premier car il est plus simple, les produits pouvant être interprétés à partir de la seule conformation chaise du cycle A.

1 - Produits à migration de méthyle.

Dans la conformation chaise du cycle A, le méthyle 4 β et le groupe tosyloxy 3 α remplissent parfaitement les conditions d'antipériplanarité; les produits de réarrangements sont ceux où le méthyle migre de C-4 vers C-3 (schéma 15). (La formation du produit 34H où on peut supposer une migration du méthyle 4 α sera discuté ultérieurement).

A partir de l'intermédiaire I il est aisé d'interpréter la formation de 35, 53 et 55 en supposant l'arrachement d'un proton dans la paire d'ions par TsO⁻ (ou AcO⁻) en C-3, C-5 et sur le méthyle-4 α (C-29) respectivement.

53 et 55 pourraient être expliqués par un mécanisme doublement concerté (schéma 16) pour conduire directement à l'oléfine sans pour cela passer par un intermédiaire cationique.

Ceci n'est pas le cas pour 35 (le plus abondant 96,5%) où un intermédiaire tel que I ou II est obligatoire. Sans exclure le mécanisme totalement concerté pour 53 et 55 nous préférons adopter l'intermédiaire I qui peut rendre compte à la fois de la formation des 3 oléfines.

2 - Produits d'élimination simple sans réarrangement.

a - Formation de 33H.

Nous avons vu, grâce à un marquage au deutérium que lors de la formation de 33H un atome d'hydrogène migre de C-2 vers C-3 et qu'il s'agit de l'atome C-2 β qui est trans par rapport au groupe tosyle.

Pour plusieurs raisons, il est logique d'exclure un mécanisme carbénique tel que le présente le schéma 17, rencontré dans certaines éliminations par des bases fortes pour expliquer un transfert d'hydrogène intramoléculaire.

Le mécanisme carbénique a été observé avec des réactifs fortement basiques (NaNH_2 , KOH) :

- il n'existe pas d'exemple d'une α -élimination résultant d'une hétérolyse de la liaison C-X (58).
- Nous n'avons pas isolé de produit résultant d'une addition de carbène sur une oléfine.

Un intermédiaire ponté tel que III (schéma 18) par contre semble bien plus probable (18) (16); il peut évoluer dans plusieurs directions:

- l'hydrogène peut migrer de C-2 vers C-3,
- III peut perdre un proton pour conduire directement à l'oléfine (élimination trans),
- l'hydrogène C-2 β peut rester en C-2, la charge positive restant localisée en C-3.

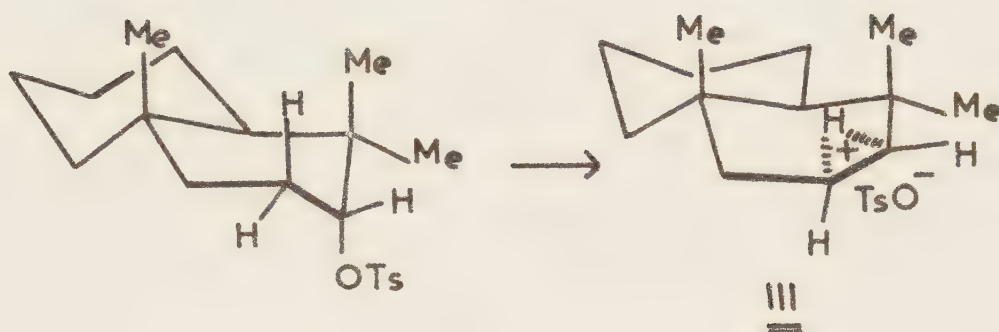


schéma 18

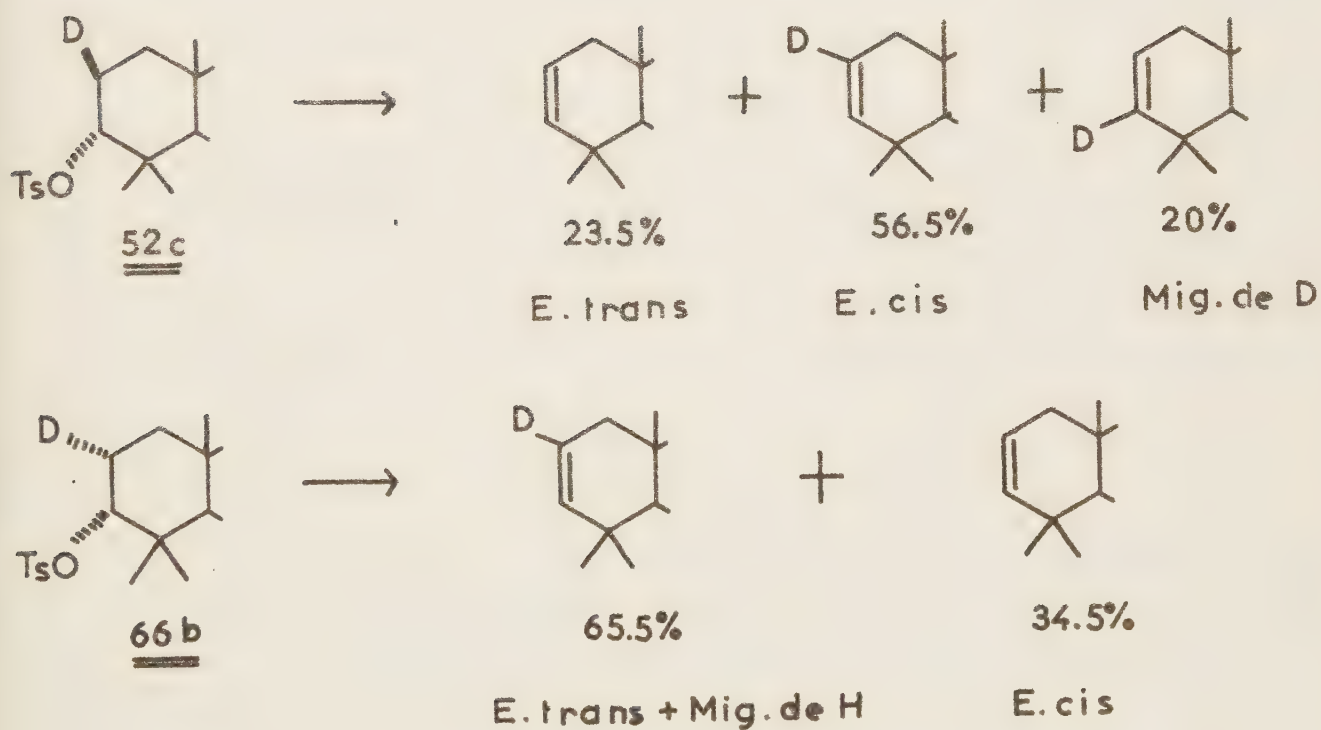


schéma 19: Eliminations des tosylates deutériés

Le pourcentage élevé (17%) de deutérium perdu lors de l'acétolyse de 52c pour conduire à 33D, comparé à la migration d'hydrure observée (20.5%) tendrait à montrer que c'est l'hydrogène C-3 α qui est perdu le plus facilement lors de la migration; ceci peut laisser supposer que lorsque l'hydrogène (ou deutérium) migre de C-2 vers C-3 pour donner 33, dans le même temps il y a perte de proton en C-3 α . Cette supposition nous amène à considérer, en première approximation, le pourcentage de deutérium en C-3 dans 33D à partir du tosylate 52c, comme le pourcentage de migration d'hydrure de C-2 vers C-3.

La formation de 33 peut donc être interprétée de la façon suivante à partir de l'ion ponté III :

- arrachement de H⁺ en C-3 (par TsO⁻ au sein de la paire d'ions) pour conduire au produit à migration d'hydrure.
- arrachement de H en C-2 pour conduire au produit d'élimination cis.
- perte de H⁺ donnant l'élimination trans.

Les pourcentages relatifs des différents mécanismes, que l'on peut obtenir à partir des tosylates deutériés, sont rassemblés dans le schéma 19. Le pourcentage d'élimination cis est compris entre 34.5 et 56.5%. Une telle incertitude est due à l'effet isotopique existant au niveau de l'arrachement du proton (ou deutéron). L'effet se traduit aussi lors de la migration de C₂ $\rightarrow$ C₃ (l'hydrogène migrant mieux que le deutérium).

b) Formation de 54.

Le même intermédiaire ponté III peut expliquer la formation de l'oléfine d'élimination 54 par perte d'un hydrogène en C-2 (HC-2 α probablement) et migration de C-2H β vers C-3. (schéma 20).

3 - Produit à migration de méthyle 34H.

L'intermédiaire III peut encore être à l'origine de 34H; en effet, le méthyle 4 α se trouve dans une position trans par rapport à l'ion ponté * et peut migrer vers C-3 (schéma 21).

* Les modèles de Dreiding montrent que les conditions d'antiparallélisme sont assez bien respectées dans une telle conformation.

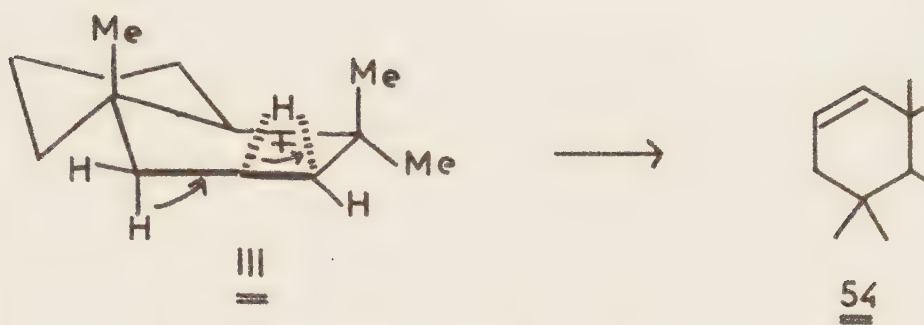


schéma 20

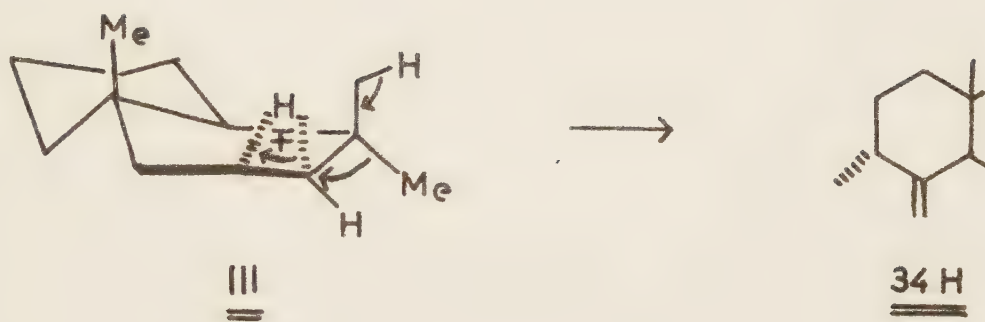
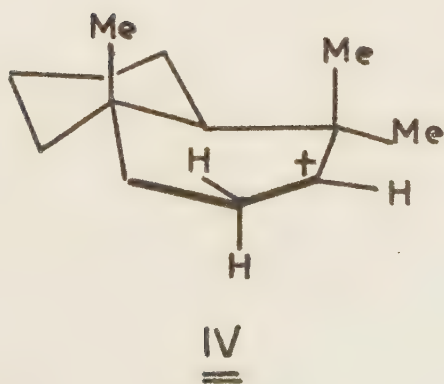


schéma 21



L'hypothèse qui consiste à supposer la migration du méthyle dans un carbanion symétrique tel que IV ne peut être totalement exclue vu le faible pourcentage de 34H (10%). Par contre, la possibilité d'un retour interne de la paire d'ions pour conduire à l'épimère tosyle 3 β qui pourrait donner 34H, nous semble à exclure puisqu'aucun produit à cycle contracté n'a pu être décelé, alors qu'ils représentent 74% des hydrocarbures dans le cas du tosylate 3 β .

B - Cas du tosylate 3 β .

L'intervention de la conformation non chaise dans les produits de réaction a été suggérée par LEVISALLES en 1960 (11), établie ensuite par lui et ses coll. (8) et par KOHEN et STEVENSON (6).

La non homogénéité conformationnelle du tosylate 3 β 30b permet d'expliquer nos différents résultats.

1 - Produits à cycle contracté.

Dans une conformation chaise du cycle A, les liaisons C-OTs et C₄-C₅ sont antipériplanaires; la contraction de cycle conduit à l'intermédiaire VI (schéma 22). Un intermédiaire cyclopropanique tel que X (schéma 24, Y=H₂) est à exclure, car son ouverture dans AcOD conduirait à des oléfines deutériées, ce qui n'est pas le cas. *

VI est donc certainement à l'origine de 32, 50 et 31H. Le dernier produit se forme par une migration d'hydrure de C₃ $\rightarrow$ C₄, qui peut se faire à contre-courant de l'anion (46).

Le "moteur" de cette migration peut être attribué au fait qu'elle constitue une stabilisation de l'état de transition; la migration d'hydrure élimine la compression stérique qui existe entre les groupes méthyle 19 et isopropyl en C-3 dans l'intermédiaire VI.

* Un dérivé cyclopropanique a été isolé lors de l'élimination du tosyloxy-3 β diméthyl-4,4(5 α) cholestanone-6 par le tertio-butylate de potassium (72) (schéma 24 Y=O).

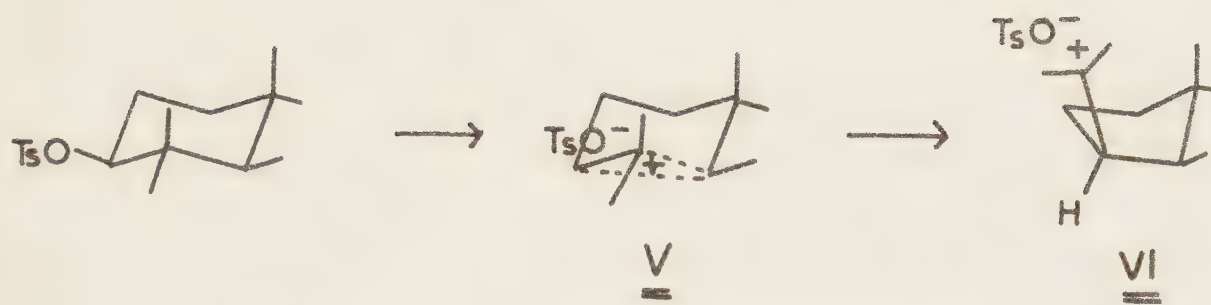


schéma 22

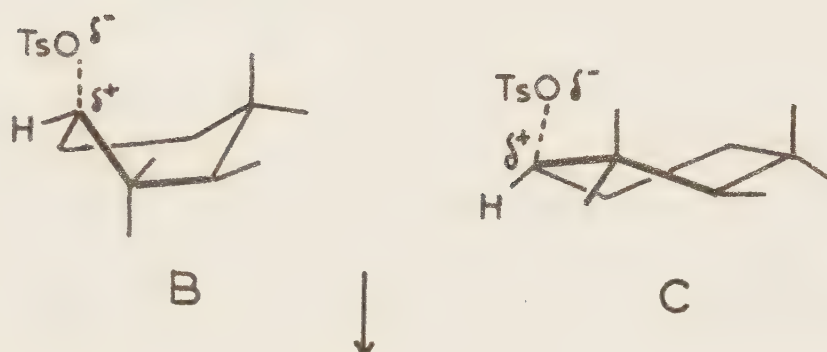


schéma 23

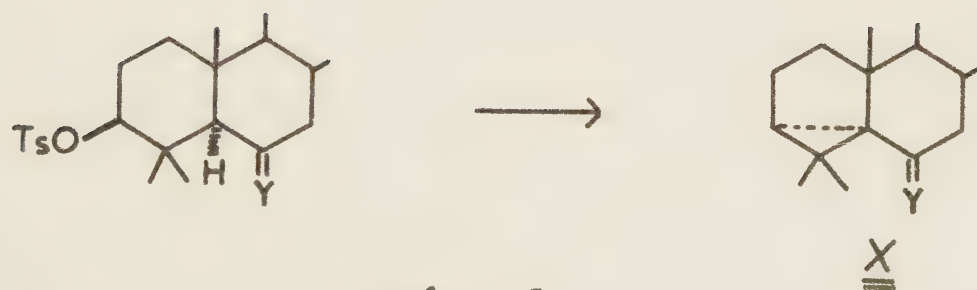


schéma 24

2 - Produits à migration de méthyle.

La présence de 24H (à défaut de l'épimère Me-3 β 55) indique clairement, si l'on veut respecter les conditions d'antiparallélisme invoquées dans de telles migrations, l'intervention d'une conformation non chaise.

On peut considérer qu'un tel passage chaise $\rightarrow$ non chaise, a lieu au niveau de la paire d'ions intimes *, sans que cela modifie profondément les dispositions géométriques des orbitales (ou liaisons).

La conformation exacte du cycle A doit se trouver entre les conformations B et C (voir schéma 23). Dans un intermédiaire VII, l'arrachement des hydrogènes en C-3 et sur le méthyle 4 β (C-28) donne respectivement 35 et 34H. L'absence de produit tel que 53 (~~avec~~ méthyle C-3 α) peut s'expliquer en considérant la paire d'ions VII : H 5 α se trouve dans l'espace inférieur de la molécule où TsO⁻ ne peut l'atteindre.

3 - Produit d'élimination simple sans réarrangement 33.

Nous venons de supposer l'intervention de 2 conformations dans le cas du tosylate 3 β .

On remarquera que dans la conformation non chaise du cycle A, la disposition géométrique des liaisons autour du groupe tosylé (en C-2 et en C-4) est très voisine de ce qu'elle est dans le tosylate 3 α . Ainsi, peut-on supposer que l'élimination du proton en C-2 lors de la formation de 33 à partir de la conformation non chaise du tosylate 3 β se fait avec une stéréochimie analogue à celle du tosylate 3 α .

* Cette idée sera développée au moment d'expliquer l'effet de sel.

Le fait d'ailleurs que le tosylate dideutérié 67b conduise à 33 avec 8,5% de molécules dideutériées, incite à supposer qu'une partie de 33 se forme par migration d'hydrure comme dans le cas du tosylate 3 α .

Nous nous sommes proposé, grâce à un calcul simple, de trouver approximativement le pourcentage de 33 provenant d'une conformation non chaise.

Il a été indiqué qu'à partir du tosylate 3 α on obtient 26.5% de 33 dont 20% ont lieu par migration d'hydrure (tableau I), ce qui fait environ 5% du total.

Le tosylate 67b conduit à 7.5% de 33 dont 8.5% de molécule dideutériée (tableau I); ce qui laisse supposer 8.5% de migration d'hydrure, soit sur le total, environ 0.64%.

En gardant la même correspondance que pour le tosylate 3 α (5% migration d'H $\longrightarrow$ 26.5% de 33), $\sim$ 0.64% correspondent à $\sim$ 3.4% de 33.

On arrive au résultat suivant : environ 3.4% de 33 se forment par l'intermédiaire d'une conformation non chaise. Sans vouloir accorder une signification démesurée à cette valeur, il était utile de savoir si elle pouvait être proche de la réalité. On peut le vérifier en calculant *à priori* le pourcentage de deutérium dans 33D, en se servant des résultats du tosylate 3 α .

Il est nécessaire de faire une supposition supplémentaire: l'élimination conduisant à 33 dans une conformation chaise se fait uniquement de façon cis. Ceci a été supposé par LEVISALLES et PETE (8) pour expliquer la formation de 33 par élimination du tosylate 3 β dans la collidine. On peut ajouter que si le tosylate dans l'état de transition ressemble à V (schéma 22), la charge positive se déplace de C-3 vers C-4 (ou tout au moins le centre de gravité de la charge) ce qui fait que l'anion se trouve légèrement au dessus du plan de la molécule, dans ce cas TsO⁻ ne peut atteindre que l'H cis par rapport à lui, H 2 α se trouvant sous le plan.

a - 3 β -OTs-D 2 β (tosylate cis).

3.4% d'une conformation non chaise, ce qui amène une conservation de deutérium de : $65.5\% \times 3.4 = 2.29$ D.

3.6% (7-3.4; voir tableau I) d'une conformation chaise qui conduit à une perte totale du deutérium, d'où pourcentage de deutérium dans la molécule

$$\frac{2.29}{7} \approx 33\% \text{ (trouvé } 33.5\%).$$

b - OTs-3 β -D-2 α (tosylate trans).

3.4% d'une conformation non chaise, d'où une conservation de $70.5\% \times 3.4 = 2.6\%$ D.

2.6% (6-3.4) d'une conformation chaise
conservation totale du deutérium : 2.6 D.

Pourcentage de deutérium présent dans la molécule:

$$\frac{5.2}{6} \approx \underline{\underline{86\%}} \text{ (trouvé } 85\%).$$

La concordance des valeurs calculées et des valeurs trouvées est remarquable, mais vue l'erreur commise sur l'estimation du pourcentage de 33, elle est peut-être fortuite.

On retiendra tout de même ces valeurs, afin de pouvoir avancer dans les conclusions :

- l'oléfine 33 se forme à partir de deux états de transition : l'un à conformation chaise, l'autre à conformation non chaise, chacun conduisant pour moitié à peu près à l'oléfine 33.

- l'élimination dans la conformation chaise ^{est} une élimination cis, tandis que celle dans la conformation non chaise ressemble à celle du tosylate 3 α .

C - Effets de sel.

1 - Cas du tosylate 3 β .

L'augmentation des produits à cycle contracté (74% $\rightarrow$ 81.5%) aux dépens des produits à migration de méthyle (13% $\rightarrow$ 6%) est appréciable en présence de LiClO_4 (tableaux II et III). L'acétate de lithium provoque la même variation, bien que les pourcentages restent inférieurs, à ceux du perchlorate de lithium. Deux effets sont donc à considérer :

- la variation de la composition des produits,
- la différence entre LiClO_4 et AcOLi .

a - Variation de la composition des produits.

Nous avons montré que les produits à cycle contracté proviennent d'une conformation chaise et que les produits à migration de méthyle d'une conformation non chaise : la constatation de ces résultats permet d'avancer deux hypothèses pour expliquer l'augmentation des produits à cycle contracté. La première est que l'état de transition à conformation chaise est favorisée en présence de perchlorate de lithium, la deuxième est que la migration du chaînon C-C est favorisée par rapport à la migration de méthyle (l'équilibre chaise-non chaise étant inchangé).

La deuxième hypothèse semble s'éliminer d'elle-même, puisqu'à chaque conformation du cycle A correspond une forme de participation : le chaînon C-C dans le cas de la forme chaise, le méthyle dans le cas de la forme non chaise. Donc, favoriser la migration du chaînon revient finalement à favoriser la conformation chaise.

Nous ferons donc l'hypothèse que la présence de LiClO_4 modifie les proportions des états de transition chaise et non chaise de la façon suivante :

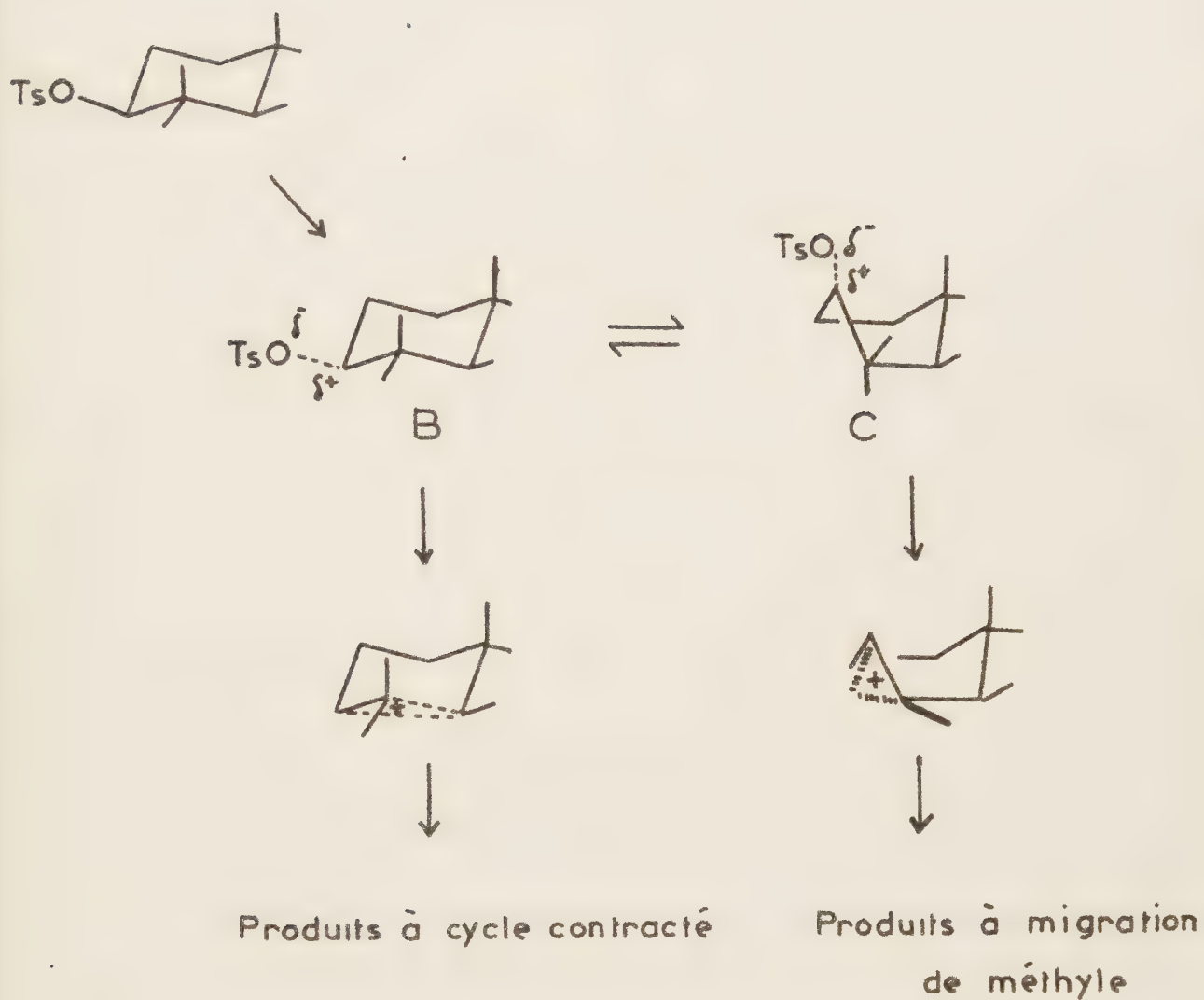


schéma 25: Réaction du tosylate-3 β

Si on suppose que l'ionisation de la liaison C-OTs conduit à une paire d'ions intimes telle que B, celle-ci peut évoluer soit pour donner directement les produits à cycle contracté, soit en basculant dans une conformation non chaise pour donner les produits à migration de méthyle (schéma 25).

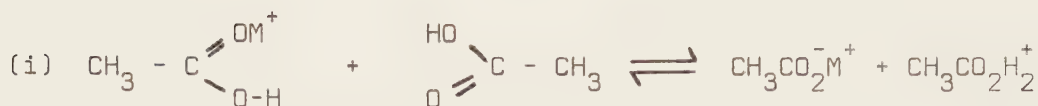
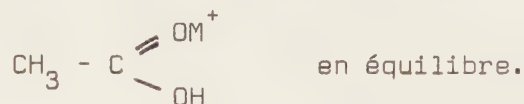
On peut supposer, comme le font KWART et coll. (48) (49) (50) et STREITWIESER et WALSM (47) que LiClO_4 favorise la paire d'ions dissociés; dans ce cas, la charge positive en C-3 sera plus importante et l'"appel" des électrons de la liaison $\text{C}_4 - \text{C}_5$, qui sont favorablement placés et plus mobiles, sera plus grand. Le temps d'existence de la paire d'ions sous la forme B sera plus bref et la probabilité qu'aura le cycle A de basculer dans une conformation non chaise plus faible. Ceci expliquerait la proportion plus faible des produits à migration de méthyle.

b - Différence entre LiClO_4 et AcOLi .

Nous avons tenté de définir la cause de cet effet, ce qui revenait à interpréter la variation entre AcONa et AcOLi (influence du cation) et entre AcOLi et ClO_4Li (influence de l'anion).

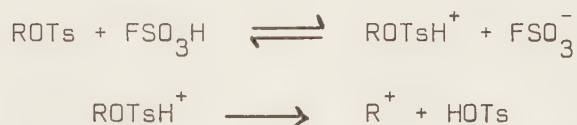
CRISTOL et coll. (52) et CORRIU et coll. (51) ont étudié l'influence de LiClO_4 lors de l'addition acido-catalysée de AcOH respectivement sur le norbornadiène et le cyclohexène. Les premiers auteurs cités constatent que l'addition de LiClO_4 et AcOH fournit un aussi bon rendement en acétates que le mélange $\text{AcOH} + \text{H}_2\text{SO}_4$; les seconds, que l'addition de AcOH en présence de LiClO_4 s'effectue sur le cyclohexène sans que l'acide catalyseur soit nécessaire. Les deux groupes de chercheurs arrivent à considérer la même entité protonante AcOH_2^+ , sans toutefois donner les mêmes interprétations pour la formation de cette entité. CORRIU et coll. (51) observent de plus un effet spécifique dépendant du cation. Ces derniers

proposent pour expliquer l'augmentation de l'acidité du milieu une solvation spécifique du cation M^+ par l'extrémité nucléophile $C=O$ de l'acide acétique pour donner une nouvelle espèce :



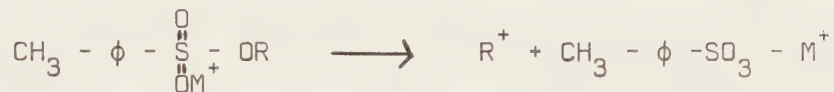
Cette augmentation de l'acidité pourrait expliquer dans notre cas la création accélérée du carbocation R^+ par suite de la protonation de ROTs; R^+ se décomposerait plus rapidement puisque non inclus dans une paire d'ions.

Une protonation semblable de ROTs a été observée par WINSTEIN et coll. (60) lors de l'action de FSO_3H sur des tosylates primaires; ils proposent :



La vitesse de la réaction est diminuée par addition de $KFSO_3$. La différence entre $AcOLi$ et $AcONa$ serait donc expliquée par une meilleure solvation du cation Li^+ par rapport au cation Na^+ . Quant à celle existant entre $LiClO_4$ et $LiOAc$, l'explication serait un effet d'ions communs, qui est immédiat si on considère l'équilibre (i). En fait, l'instabilité des hydrocarbures dans un tel milieu nous avait fait ajouter de l'acétate de sodium jusqu'à neutraliser l'acidité apparente (du moins celle qui provoquait l'isomérisation des oléfines) apportée par $LiClO_4$. Dans ce cas, l'équilibre (i) est fortement déplacé vers la gauche et l'entité protonante $CH_3CO_2H_2^+$ existe certainement en faible proportion.

Nous pouvons alors supposer que le cation est solvaté par l'extrémité S=O du groupe tosylé :



ce qui aurait pour effet de labiliser plus fortement la liaison C-O et finalement de donner naissance à R^+ qui se décomposerait rapidement dans la conformation d'origine (chaise) sans avoir le temps de basculer dans une conformation non chaise. S'il est encore aisé d'expliquer la différence entre les cations : Li^+ mieux solvaté que Na^+ , il n'en est pas de même pour les anions, à moins de supposer que les deux solvatations sont toujours en présence (par S=O et C=O) et qu'il existe toujours l'équilibre (i), c'est-à-dire l'entité $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}_2^+$.

c - Migration d'hydrure.

La migration conduisant à l'oléfine 31H est considérablement modifiée par la présence de perchlorate de lithium (environ deux fois plus importante qu'en présence de AcONa seul; voir tableau VI). L'explication qu'on peut avancer est délicate; on remarquera que 31H est thermodynamiquement plus stable que 32 ou 50, que LiClO_4 favorise les paires d'ions séparés par le solvant ou dissociés totalement, donc des charges positives plus nettes qui ne peuvent être stabilisées comme dans le cas des paires d'ions intimes, d'où une durée de vie plus brève et un nombre de possibilités d'évolution plus limité.

L'intermédiaire conduira directement au composé énergétiquement le plus favorable.

2 - Cas du tosylate 3α.

La proportion des produits à migration de méthyle augmente en présence de LiClO_4 ou de AcOLi aux dépens des produits d'élimination simple. Si nous supposons, comme pour le tosylate 3β, que le sel

favorise les "séparations" de charges et crée donc ainsi une charge positive plus "effective" en C-3, nous sommes amenés cette fois-ci à comparer la stabilisation de cette charge par un groupe méthyle et un hydrogène.

Les résultats sont en accord avec ce que l'on sait, à savoir que le groupe méthyle est meilleur donneur d'électrons que l'hydrogène.

Les résultats des tosylates deutériés en présence de sel, ne nous permettent pas de conclure efficacement, vus les écarts minimes qui existent par rapport à l'acétate seul (tableau VII).

D - Effets isotopiques.

1 - Cas du tosylate 3 α .

a - Effet isotopique β .

L'effet le plus important est observé pour le tosylate trans 65b (tableau X). Le sens de variation des effets isotopiques secondaires de 65b et 66b est celui rencontré par divers auteurs en série cyclohexanique lors de solvolysé de brosylates ou de tosylates (55) (57) (61) (62) (63). Cet effet est généralement attribué, dans la plupart des références citées, à une participation de l'atome d'hydrogène dans l'état de transition.

Dans notre cas, cette participation est tout-à-fait en accord avec la migration d'un atome d'hydrogène de C-2 vers C-3 montré chimiquement. On peut pourtant se demander si l'effet isotopique provient uniquement d'une participation. En effet, l'isomère cis 66b présente un effet isotopique non négligeable, or l'hydrogène C-2 α ne migre pas. Bien qu'une faible participation reste toujours possible, cet effet peut être attribué au fait que l'atome de deutérium voit passer le carbone d'une hybridation sp³ à une hybridation sp² lors de la formation de 33. (32) (64) (65). Cet effet est important vu la proportion de deutérium restant dans 33D.

Le tosylate 68b montre que les effets sont additifs aux erreurs expérimentales près.

b - Effets isotopique en α .

C'est celui qui est rencontré couramment; il n'appelle pas de commentaire (27) (66) (28).

2 - Cas du tosylate 3 β .

a - Effet isotopique β .

Comme pour le tosylate 3 α , le plus grand effet isotopique est observé dans le cas de l'isomère trans 64b (tableau IX). La participation de l'hydrogène dans l'état de transition non chaise a été montré chimiquement, elle constitue certainement l'une des causes importantes de cet effet. Une telle variation a été observée en série cyclohexanique par SHINER et coll. (56) et TICHY et coll. (57).

L'effet isotopique pour le tosylate cis 63b est très faible. La participation de l'atome d'hydrogène à l'ionisation n'est pas possible. L'effet isotopique dû à une redistribution des électrons lors du changement d'hybridation du carbone en C-2 peut être invoqué ici comme pour le tosylate 3 α . L'effet faible observé est en bon accord puisque la formation de 33 (comparée au tosylate 3 α) est faible et de plus, la proportion de deutérium restant à partir de cet isomère dans 33D est faible.

Aux erreurs expérimentales près, 67b montre que les effets isotopiques sont additifs.

b - Effet isotopique en α .

La grandeur de l'effet isotopique est celle rencontrée dans la littérature et on peut faire ici la même remarque que pour le tosylate 3 α .

E - Cas des tosylates cétoniques.

Pour étudier efficacement l'influence de la cétone en C-7, nous pouvons comparer les vitesses d'acétolyse des tosylates 30b et 5b d'une part et 71 et 13b d'autre part. Le tableau XII résume ces valeurs.

La comparaison des vitesses d'acétolyse de 5b et 30b montre l'influence nette du carbonyle sur la vitesse. La présence du groupe C=O dans 5b diminue la vitesse de 17.4 fois ce qu'elle était dans le produit non cétonique.

Dans le cas des tosylates insaturés 13b et 71 l'effet du carbonyle est considérable. Un ralentissement de 1646 est observé dans ce cas.

Dans le cas des tosylates saturés, les résultats peuvent être interprétés par l'effet inductif attracteur du carbonyle qui se transmet à travers les liaisons **6**.

On vérifie l'hypothèse faite précédemment (46) à savoir que lors de la contraction de cycle la charge positive dans un intermédiaire tel que V doit être localisée de façon appréciable en C-5.

Pour les tosylates insaturés, l'assistance de la double liaison à l'ionisation (rencontrée pour les tosylates non cétoniques) est rendue très improbable pour des raisons électrostatiques car elle revient à supposer une forte charge positive en α du groupe C=O tel que le montre la figure 5 et qui a été supposée précédemment (46). On peut vérifier que le système C=C-C=O n'est pas une simple juxtaposition des groupements C=C et C=O.

Ainsi donc, on vérifie l'effet ralentisseur du groupe C=O qui ne semble pas être perturbé par un effet de déformation de la molécule par l'introduction d'un centre sp^2 .

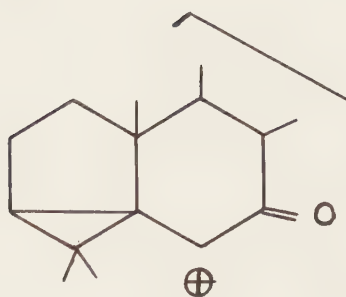


Fig.5

TABLEAU XII : Constantes de vitesse à 50°C.

Structure	Formule	$k \cdot 10^6 \text{ sec}^{-1}$	k relatives
3 β -OTs	<u>30b</u>	6.29	17.4 §
3 β -OTs-one-7	<u>5b</u>	0.36 *	1
3 β -OTs Δ^5	<u>71</u>	1600 **	161.6 §§
3 β -OTs Δ^5 -one-7	<u>13b</u>	9.9	1

* Valeur calculée à 50°C par extrapolation.

** Référence (70).

§ Valeur 5b prise comme référence.

§§ Valeur 13b prise comme référence.

CHAPITRE IV

CONCLUSIONS GENERALES

L'étude chimique de l'acétolyse des tosyloxy-3 β et 3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane nous a montré l'importance de la conformation du cycle A dans l'état de transition; cette étude confirme ainsi les résultats trouvés pour l'élimination de ces mêmes tosylates dans la collidine (8) et ceux obtenus lors de l'élimination des alcools et des tosylates en série cétonique saturée (46).

Dans le cas du tosylate 3 α la seule conformation chaise du cycle A explique nos résultats (voir schéma 26). Les participations de l'hydrogène C-2 β et du méthyle 4 β se produisent - nous avons envisagé l'ion ponté III (participation de l'hydrogène) comme intermédiaire possible lors de la formation de 33. La migration de l'atome d'hydrogène C-2 β vers C-3 confirme cette supposition.

A partir de l'intermédiaire III nous avons aussi expliqué la présence de 54 et 34H.

- La participation du méthyle 4 β conduit aux produits transposés. La nature des oléfines étant liée à la possibilité d'arrachement d'un proton par TsO⁻ dans la paire d'ions.

Le cas du tosylate 3 β est plus complexe par suite de la non homogénéité conformationnelle (voir schéma 27). Pour interpréter la formation des produits les conformations chaise et non chaise ont été envisagées.

- La conformation chaise, par l'intermédiaire des paires d'ions VI et VIII, conduit aux produits à cycle contracté. (la migration d'hydrure 1,2 de C-3 vers C-4 qui permet le passage de VI à VIII a été mise en évidence par marquage au deutérium).

Une partie de l'oléfine 33 se forme dans cette conformation par arrachement de l'hydrogène C-2 β (cis) par TsO⁻ à l'intérieur de la paire d'ions V.

schéma 26: Acétolyse du tosylate 3α

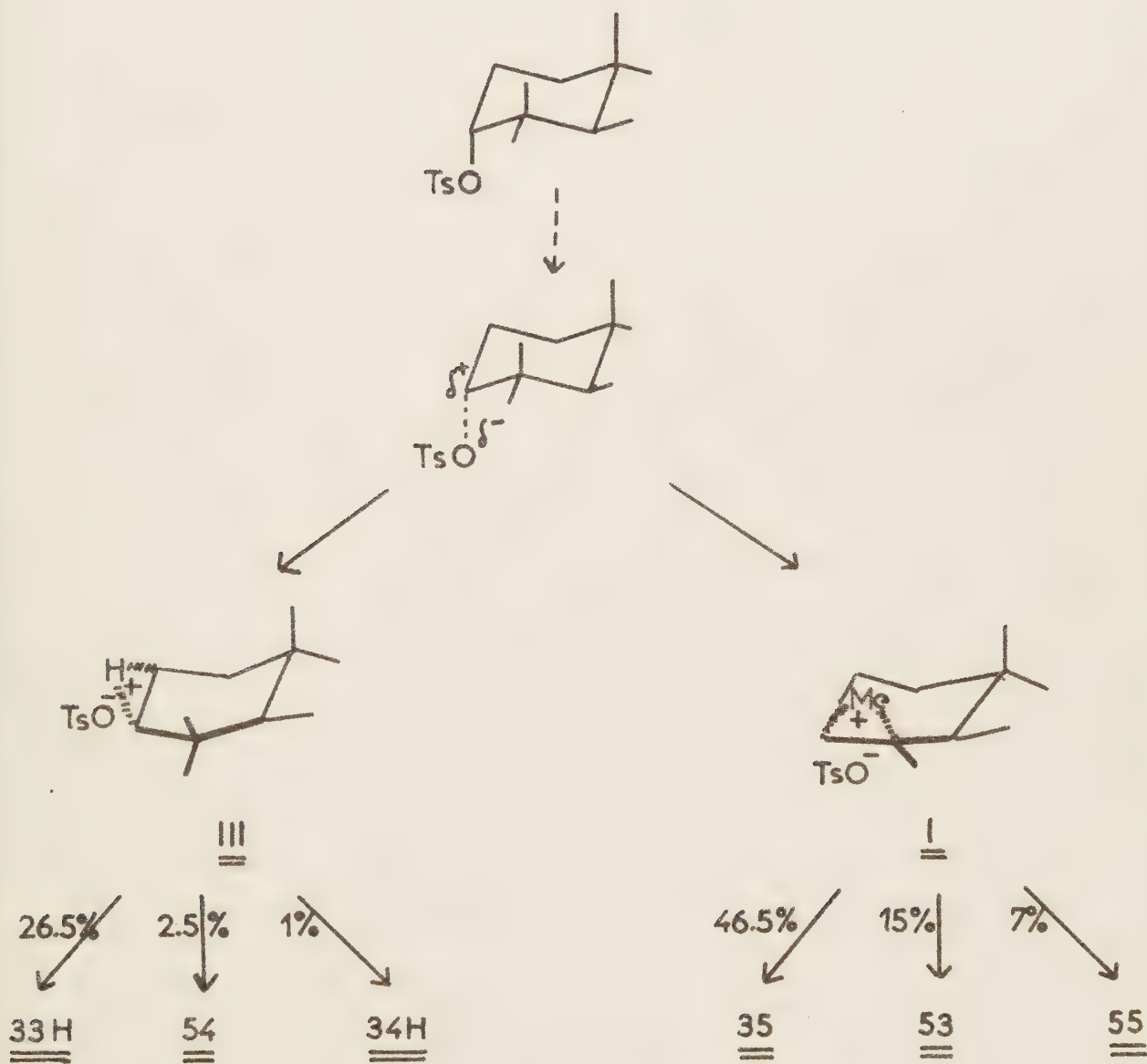
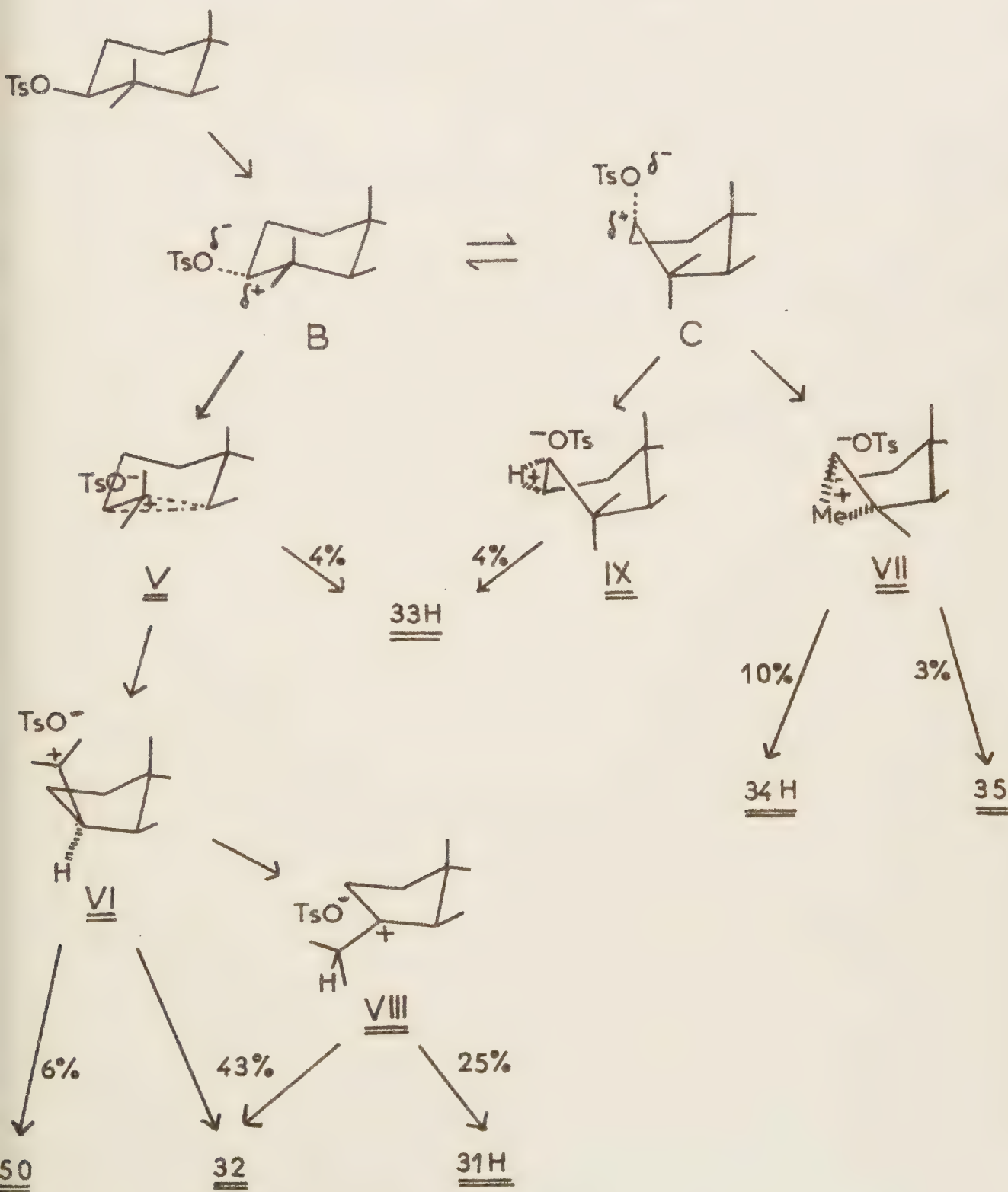


schéma 27 : Acétolyse du tosylate 3β



- la conformation non chaise conduit par l'intermédiaire de VII (participation du méthyle) aux produits transposés sans contraction de cycle, alors que l'intermédiaire IX (participation de H) conduit à 33 par une élimination analogue à celle rencontrée dans le cas du tosylate 30.

Nous avons d'autre part montré l'influence d'un sel étranger sur le cours de la réaction. Cette influence a été interprétée par une solvation spécifique du cation Li^+ et une modification des états de transition.

L'étude cinétique des tosylates deutériés confirme les chemins réactionnels proposés et notamment le passage par les intermédiaires tels que III et IX.

Enfin, une étude cinétique des tosylates cétoniques nous a permis de confirmer les résultats chimiques et les hypothèses concernant leur formation (4b).

ANNEXE

Vitesse d'acétolyse du tosyloxy-3 β
triméthyl-4,4,6 β (5 α) cholestane 70b

A - Etude cinétique du tosyloxy-3 β triméthyl-4,4,6 β (5 α) cholestane 70b.

1 - Introduction.

Dans le cadre d'une étude de la conformation des états de transition lors de la solvolysé des tosylates néopentyliques, il nous avait semblé intéressant de considérer la réaction d'acétolyse de tosylates dont le cycle A serait dans une conformation non chaise dans l'état initial.

Pour empêcher toute influence par effet électronique ou polaire lors de la solvolysé (ex. C=O, Br...) l'addition d'un groupe méthyle au squelette stéroïde nous semblait être le meilleur choix. D'après les modèles de Dreiding, l'introduction d'un méthyl en C-6 β sur le squelette du diméthyl-4,4 cholestane devait avoir de fortes chances de faire basculer le cycle A dans une conformation non chaise. (aux interactions existantes dans le cycle A du diméthyl-4,4 cholestane, on ajoutait deux interactions 1-3 diaxiales, ce qui, énergétiquement * devait suffire pour obtenir le résultat cherché). Malheureusement, les résultats nous ont montré qu'il n'en était pas ainsi. Nous avons donc entrepris uniquement l'étude cinétique du tosyloxy-3 β triméthyl-4,4,6 β (5 α) cholestane, afin de constater l'influence du méthyl en C-6 β sur la vitesse d'acétolyse comparée à celle du dérivé diméthylé.

2 - Résultats.

Nous n'envisagerons ici ni la préparation, ni la stéréochimie du produit 70a, qui ont été déjà discutées par nous (35).-

Nous retiendrons que, malgré les fortes interactions qui existent dans le cycle A de la triméthyl-4,4,6 β (5 α) cholestanone-3, tout semble concorder pour attribuer au cycle A une conformation chaise fortement déformée (aplatie) comme dans la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3.

* Dans les dérivés du cyclohexane: une interaction 1-3 diaxiale: 3.7 kcal/mole (33). Différence d'enthalpie libre entre les conformations chaises et non chaise: 4.4 kcal/mole (34).

Etude cinétique.

Les constantes de vitesse de l'acétolyse sont du premier ordre pour plus de 70% de la réaction. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau XIII en regard des facteurs thermodynamiques qui peuvent être déduits. (Nous rappelons les constantes pour la série diméthylée).

L'examen du tableau montre une accélération de la vitesse du dérivé triméthylé par rapport au dérivé diméthylé.

3 - Interprétation.

On peut supposer que dans l'état de transition le carbone en C-3 est du type sp^2 , ce qui doit permettre une déformation du cycle A de la molécule pour favoriser une décompression stérique.

A l'effet stérique s'ajoute certainement un effet inductif qui favoriserait aussi une accélération de la réaction en enrichissant la liaison C_4-C_5 .

Pour juger de la grandeur de cet effet, on peut comparer nos résultats à ceux de SOUSA et MORIARTY (36) en série cholestane.

	TsOR	k
	3 β cholestanyl	1
Me	4 α "	1.3
Me	4 β "	2.4

La valeur de 1.3 peut rendre compte en première approximation de l'effet inductif dû à un méthyle.

Dans notre cas, le rapport des vitesses $\frac{k_{\text{trim}}}{k_{\text{dim}}} \approx 1.5$

est supérieur au simple effet trouvé par SOUSA et MORIARTY, bien que le méthyle soit plus loin du centre réactionnel.

On peut donc conclure que l'accélération observée est due pour une grande part à la décompression stérique dans l'état de transition. La valeur de 1.5 reste faible car la molécule ne peut éliminer efficacement les interactions existantes entre les méthyles.

TABLEAU XIII : Cinétique de l'acétolyse de 70b et 30b.

Tosylates	T(±0.1°C)	$10^5 k_1 (\text{sec}^{-1})$	$E^\ddagger$ *	$\Delta H^\ddagger$ *	$\Delta S^\ddagger$ *
<u>70b</u>	70.0	11.6±0.2	29.2±0.7	28.7±0.7	-5.8±2.1
<u>30b</u>	70.0	8.02±0.06	27.7±0.4	27.2±0.6	2.0±1.5
<u>70b</u>	79.9	39.1±0.6			
<u>30b</u>	79.9	26.2±0.4			

* Les constantes thermodynamiques de 70b ont été déterminées avec deux températures seulement.

$E^\ddagger$ et $\Delta H^\ddagger$ en kcal/mole

$\Delta S^\ddagger$ en cal deg⁻¹ mole⁻¹.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales.

Les points de fusion ont été pris au microscope de Reichert. Les spectres UV ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman DK 2A, les spectres IR sur les spectrophotomètres Beckman IR 10 et Perkin-Elmer 457, les spectres RMN sur les spectromètres Varian A60 et Jeol H60, les dichroïsmes circulaires sur dichrographe Roussel-Jouan et spectropolarimètre Spectropol Fica en solution dans le dioxanne.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Jouan, en solution dans le chloroforme, sauf mention contraire.

La présentation du D.C. suit les recommandations de DJERASSI et BUNNENBERG (69): on donne le point de départ de la courbe, et si possible, le point d'arrivée, ainsi que tous les points remarquables, en indiquant la valeur de $\Delta\epsilon$, la valeur de la longueur d'onde en nanomètres, ainsi que la largeur, à mi-hauteur en nanomètres.

Les fréquences IR sont données en cm^{-1} .

Les longueurs d'onde UV sont données en nanomètres, le coefficient d'extinction est donné entre parenthèses.

Les positions des signaux en RMN sont données en millièmes par rapport au TMS. Les constantes de couplage et les largeurs à mi-hauteur sont exprimées en hertz.

Les concentrations pour la mesure du pouvoir rotatoire et du dichroïsme circulaire sont exprimées en grammes pour 100ml. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Les dosages de deutérium ont été effectués par spectrométrie de masse dans le laboratoire du Professeur OURISSON à Strasbourg et grâce à l'obligeance de Monsieur WOLFF, maître de recherches au C.N.R.S.

Identification.

Par identifié à un échantillon authentique nous comprenons identité de :
Rf en chromatographie sur couche mince.

- spectres IR superposables.
- même point de fusion.
- point de fusion de mélange non abaissé.

De plus, l'identité des spectres RMN a été souvent vérifiée.

Par traitement habituel nous entendons :

Extraction après dilution à l'eau, par un solvant organique, lavage de la phase organique à l'eau et éventuellement par une solution saturée de NaCl; séchage de la phase organique sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant sous vide.

La technique de chromatographie sur couche mince (C.C.M.) a été systématiquement utilisée, soit pour vérifier la pureté des produits, soit pour suivre l'évolution des réactions.

La silice utilisée pour les plaques est la "Kieselguhr Gonach Stahl". Le gel de silice utilisé pour les chromatographies sur colonnes est le "Kieselguhr 0.05-0.2mm (Merck), imprégné de AgNO_3 (10%) pour la séparation des hydrocarbures.

I - Préparation du deutério-3 β tosyloxy-3 α diméthyl-4,4,(5 α) cholestane 52

Deutério-3 diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 33D.

Le deutério-3 α benzyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 30f (2.85g) est pyrolysé pendant 1h20 à 360°C sous le vide de la trompe à eau. Du brut de pyrolyse on sépare par filtration sur alumine la fraction "hydrocarbures" (1.6g) de la fraction benzoate (700mg).

La recristallisation de la fraction hydrocarbure dans le mélange éther-acétone fournit le deutério-3 diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 33D (1.25g).

F = 88-90°C.

Deutério-3 α époxy-2 α ,3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 69c

A une solution de l'oléfine 33D (1.2g) dans l'éther anhydre (40ml) on ajoute de l'acide para nitroperbenzoïque (700mg) et on agite pendant 24 heures. L'époxyde purifié sur colonne est employé tel quel ultérieurement.

RMN (CCl₄) : 1H à 3.1 (doublet; J=6Hz).

Deutério-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanol-3 α 52a.

L'époxyde 69c (1g) en solution dans l'éther anhydre est mis à reflux pendant 24 heures en présence de LiAlH₄ (200mg). L'alcool 52a est purifié par chromatographie sur gel de silice et recristallisé dans le mélange éther-méthanol.

RMN (CCl₄) : pas de signal correspondant à 1H géminé à un hydroxyle.

Spectre de masse : d₀ : 0.03 d₁ = 0.97

Deutério-3 β p-toluène sulfiniloxy-3 α diméthyl-4,4 (5 α)
cholestane 52d.

A une solution d'alcool 52a (450mg) dans l'éther (7ml) en présence de pyridine (100mg) à 0°C, on ajoute goutte à goutte le chlorure de paratoluène sulfinyl (200mg). Après agitation pendant 2 heures, le brut d'extraction est purifié par chromatographie sur gel de silice.

IR (CHCl₃) : 1100-1110 (large).

Deutério-3 β tosyloxy-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 52c.

Au p. toluène sulfinate 52d (50mg) en solution dans le chlorure de méthylène (0.8ml) on ajoute goutte à goutte à 0°C l'acide métachloroperbenzoïque (30mg) en solution dans CH₂Cl₂ (0.8ml). On agite pendant 1h30. (Au bout de 30mn, il précipite un produit blanc). Après extraction (lavage à NaOH 5%), on recristallise le brut de réaction dans le mélange éther-acétone. On obtient le sulfonate 52c (30mg) dont l'IR est identique à celui préparé par voie directe * (tosylation de l'alcool).

IR (CHCl₃) : 1350, 1170, 1160.

Chlorure de p.toluène sulfinyl.

Préparé selon la méthode décrite par KURZER (70), le chlorure de thionyle (2ml) est versé sur le sel de sodium de l'acide paratoluène sulfinique (860mg). On laisse séjourner le mélange pendant 1 heure. L'excès de SOCl₂ est éliminé à la trompe à eau. Le chlorure de paratoluène sulfinyl est extrait par de l'éther anhydre (sur P₂O₅); le précipité restant est éliminé par décantation. La solution éthérée est filtrée directement dans le "système à boules" qui servira à la distillation du p.toluène sulfinyl. On obtient un liquide jaune clair (500mg) qui est employé ainsi.

* Cette méthode détournée permet de gagner un temps considérable (quelques heures au lieu de 1 à 2 mois pour la tosylation directe de l'alcool).

II - Réaction des tosylates.

1 - Solvolysé des tosylates non deutériés.

a - Tosylate 3 β 30b.

voir partie expérimentale du mémoire en début de thèse.

b - Tosylate 3 α 52b.

On porte à reflux pendant 15 minutes un mélange de tosylate 3 α 52b (1.4g) et d'acétate de sodium anhydre (1.4g) dans l'acide acétique anhydre (40ml). L'extraction se fait de la même façon que pour les produits d'acétolyse du tosylate 3 β 30b. On sépare du mélange d'hydrocarbures (940mg) une fraction d'acétates (15mg). Les hydrocarbures sont chromatographiés sur gel de silice (50g) imprégné à 10% de nitrate d'argent. On élue à l'éther de pétrole les oléfines dans l'ordre suivant :

- diméthyl-3,4 (5 α) cholestène-3 35 (46.5%)

F : 108.5-110°C

(α)_D = +1.2 (c=0.9)

Identique en tout point au produit obtenu lors de l'acétolyse du tosylate 3 β .

- diméthyl-3 β ,4 cholestène-4 53 (15%)

F : 90.5-91.5°C

(α)_D : 61.6° (c=0.45).

RMN (CCl₄) : 3H à 1.55

[Lit (8) : F : 90°C] .

- diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 33H (26.5%)

F : 90-91°C

(α)_D : +37° (c=0.52).

Identique à celui obtenu lors de l'acétolyse du tosylate 3 β .

- mélange (3.5%),

caractérisé par l'action de OsO₄ (voir paragraphe III - identification)

IR (CCl₄) 3090, 3030, 1640, 890.

RMN (CCl₄) : Signaux à 5.4, 4.7 et 4.3.

- méthyl-3 β méthylène-4 (5 α) cholestane 55. (7%).

F : 99-100°C

(α)_D : 46.3° (c=0.48)

IR (CCl₄) : 3090, 1640, 890.

RMN (CCl₄) : 4.50 (1H) singulet (Γ = 3.5Hz)

4.67 (1H) singulet (Γ = 3.5Hz).

2 - Solvolysé des tosylates deutériés.

- a - Réaction du tosyloxy-3 β deutério-3 α diméthyl-4,4
(5 α) cholestane 30c (d₁ : 0.965).

voir partie expérimentale de la Réf.46

spectre de masse de 33 : d₁ : 0.94.

- b - Réaction du tosyloxy-3 β deutério-2 α diméthyl-4,4
(5 α) cholestane 64b.

On porte à reflux pendant 15 minutes un mélange de tosylate 64b (540mg) (d₁ : 0.89) et d'acétate de sodium anhydre (680mg) dans l'acide acétique anhydre (18ml). Le brut (380mg) extrait de la façon habituelle est chromatographié sur gel de silice (31g) imprégné de 10% de nitrate d'argent. On élue à l'éther de pétrole et on sépare 33 (23mg, 6%).

F : 88-90°C

IR (CCl_4) : bande intense à 2230 ($\text{C}=\text{C}-\text{D}$)

Spectre de masse : d_1 : 0.76.

c - Réaction du tosyloxy-3 β -deutério-2 β -diméthyl-4,4-
(5 α)-cholestane 63b.

On obtient 33 (7%) à partir du tosylate 63b
(d_1 : 0.92) de la même façon que précédemment.

spectre de masse : d_1 : 0.31.

d - Réaction du tosyloxy-3 β -dideutério-2,2-diméthyl-
4,4 (5 α)-cholestane 67b (d_1 : 0.055, d_2 : 0.91).

L'hydrocarbure 33 (7.5%) est séparé comme précé-
demment.

Spectre de masse : d_1 : 0.875 ; d_2 : 0.08.

e - Acétolyse du tosyloxy-3 α -deutério-3 β -diméthyl-4,4-
(5 α)-cholestane 52c. (d_1 : 0.97).

On porte à reflux dans l'acide acétique (12,1ml)
pendant 10 minutes le tosylate 52c, (365mg) en présence d'acétate de so-
dium (438mg). Du mélange d'hydrocarbures (241mg) on sépare le deutério-3
diméthyl-4,4 (5 α)-cholestène-2 33D (57mg, 23.50%) qu'on recristallise dans
le mélange éther-acétone.

F : 90-91°C.

IR (CCl_4) : 2230 ($\text{C}=\text{C}-\text{D}$).

Spectre de masse : d_1 : 0.81 atome de D par molécule.

Epoxydation de 33D ainsi obtenu.

A l'oléfine 33D (50mg) séparé à partir de 52c dans l'é-
ther (5ml), on ajoute de l'acide p-nitroperbenzoïque (100mg) et on agite
24 heures. Après extraction l'époxyde est purifié sur C.C.M.

RMN : signaux à 2.56 et 3.03.

Sachant que l'atome de deutérium est, soit en C-2, soit en C-3 (IR 2230cm^{-1}), l'intégration correspondant aux deux signaux représente 1.19 Hydrogène (d_1 : 0.81). Le rapport des signaux noté sur le spectre de RMN donne :

$$\frac{\text{H en C-2}}{\text{H en C-3}} = \frac{26}{5}$$

d'où H en C-2 : $1.00\text{H} \pm 0.05\text{H}$

H en C-3 : $0.19\text{H} \pm 0.05\text{H}$

f - Acétolyse du tosyloxy-3 α deutério-2 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 65b . (d_1 : 0.92).

On opère comme précédemment pour séparer 33 (19%, d_1 : 0.705).

Epoxydation de l'oléfine 33 ainsi obtenue.

RMN : Le même raisonnement que pour l'époxyde provenant de l'oléfine 33 de 52c est appliqué, donc :

H en C-2 + H en C-3 = 1.295 (d_1 = 0.705).

La lecture de l'intégration donne :

H en C-2 : $0.44\text{H} \pm 0.05\text{H}$

H en C-3 : $0.85\text{H} \pm 0.05\text{H}$

g - Acétolyse du tosyloxy-3 α deutério-2 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 66b. (d_1 : 0.96).

Le tosylate (400mg, 0.05M, d_1 : 0.96) en présence d'acétate de sodium (466mg, 0.42M) est mis à reflux dans l'acide acétique (13,3ml) pendant 10 minutes.

Après séparation de la fraction "acétates" (7mg, 2.5%) on isole du brut d'hydrocarbures (267,5mg) l'oléfine 33 (54mg, 20%).

F : 90-91°C

Spectre de masse : d_1 : 0.63 atome de deutérium par molécule.

Époxydation de 33 ainsi obtenu.

On opère comme précédemment.

RMN : H en C-2 + H en C-3 : 1.37H (d_1 : 0.63).

$$\frac{\text{H en C-2}}{\text{H en C-3}} = \frac{17.1}{45.2}$$

d'où H en C-2 : $0.40\text{H} \pm 0.05$

H en C-3 : $0.97\text{H} \pm 0.05$

On peut remarquer que ces valeurs représentent une deutériation effective et ne tiennent pas compte de la correction à apporter du fait de la deutériation partielle des produits de départ.

h - Acétolyse du tosyloxy-3 α dideutério-2,2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 68b (d_1 : 0.05 d_2 : 0.89).

L'oléfine 33 (21%) est séparée de la façon habituelle
spectre de masse : d_1 : 0.79 d_2 : 0.19.

3 - Solvolyse du tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 30b dans AcOD.

Le tosylate 30b (800mg) en présence d'acétate de sodium (850mg) est mis à reflux dans l'acide acétique deutérié (O-D) (25ml) pendant 10 minutes. La séparation habituelle sur colonne de silice imprégnée de AgNO_3 (10%) fournit : 35 (2%) 32 (43%), 33 (11%) 31H (24%) et le mélange 34H + 50 (18%).

Les IR de ces produits (en concentration élevée : 50mg/0.6ml) ne présentent aucune bande entre 2100 et 2300 cm^{-1} , relevant ainsi l'absence de toute vibration C-D.

4 - Solvolysé des tosylates en présence de sels.

A - Acétolyse en présence de LiClO_4 .

1 - $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ 0,1M, LiClO_4 0.4M.

a - Tosyloxy-3 β -diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 30b.

Le tosylate 3 β 30b (1g, 0.05M) est mis à reflux dans l'acide acétique (35ml) en présence de perchlorate de lithium (1.5g, 0.4M) et d'acétate de sodium (0.28g, 0.1M) pendant 10 minutes. Après extraction on chromatographie le brut sur silice imprégnée de 10% de AgNO_3 .

On élue et caractérise les hydrocarbures suivants :

35 (15mg, 2%), 32 (35mg, 6%) 33H (36.5mg, 6%) 31H (496.5mg, 79%) 34H (13mg, 2%).

Les acétates (2%) n'ont pas été caractérisés.

b - Tosyloxy-3 β -deutério-3 α -diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 30c.

On porte à reflux dans l'acide acétique (4ml) pendant 10 minutes, le tosylate 30c (114mg, 0.05M, d_0 : 0.05 d_1 : 0.95) en présence de LiClO_4 (171mg, 0.4M) et de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ (32mg, 0.1M). On isole après chromatographie, le (deutério-2' propyl-2')-3 A-nor cholestène-3 31D qu'on recristallise dans l'acétone.

F : 56-58°

IR (CCl_4) : 2145 (C-D).

Spectre de masse : d_0 : 0.41 d_1 : 0.59

c - Tosyloxy-3 β -deutério-2 α -diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 64b.

On traite le tosylate 64b (d_0 : 0.11, d_1 : 0.89) dans les mêmes conditions que précédemment. Du mélange d'hydrocarbures

on isole le deutério-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 33 (5.5%).

F : 89-90°C

IR : 2230 (C=C-D)

Spectre de masse d_0 : 0.27 d_1 : 0.73.

d - Traitement de l'isopropylidène-3 A-nor (5 α) cholestane 32.

Traité dans les conditions de la réaction (condition précédentes) l'oléfine 32 conduit à un mélange de 32 (35%) et de 31H (65%).

La concentration en acétate de sodium a été augmentée (tout en gardant celle de LiClO_4 constante) afin de voir dans quelles conditions le dérivé isopropylidénique 32 est stable dans le milieu réactionnel.

L'évolution a été suivie en C.C.M. :

AcONa : 0.3M	isomérisation : 20-30%
" 0.5M	: ~ 5%
" 0.6M	: < 5% (traces).

Ceci a aussi été vérifié pour les autres oléfines, en particulier, pour le dérivé méthylénique 34H qui s'isomérise partiellement en plusieurs produits dans les conditions citées plus haut. La concentration en $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ a été fixée à 0.7M.

2 - $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ 0.7M, LiClO_4 0.4M.

a - Tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 30b.

Le tosylate 3 β 30b (1g, 0.05M) est mis à reflux pendant 10 minutes dans l'acide acétique (35ml) en présence de LiClO_4 (1.5g, 0.4M) et $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ (1.96g, 0.7M). Après extraction on chromatographie le brut sur silice imprégnée à 10% de AgNO_3 .

On isole et caractérise :

35 (18mg, 2.5%) 32 (208,5mg, 31.5%) 33H (45mg, 65%) 31H (291.5mg, 44%) et le mélange (68mg, 10%) 34H plus 50.

Par RMN, grâce à l'intégration des protons oléfiniques (voir partie caractérisation des produits), on définit les pourcentages relatifs de 34H et 50 : 40-60 d'où 34H et 50 représentent respectivement 4% et 6% du mélange d'oléfinés.

b - Tosyloxy-3 β -deutério-3 α -diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 30c.

Le tosylate 30c (d_0 : 0.02, d_1 : 0.98) est traité dans les mêmes conditions que précédemment. Du mélange d'hydrocarbures on isole le [deutério-2' propyl-2']-3 A-nor cholestène-3 31D.

F : 55-56.5°C

IR : 2145.

Spectre de masse : d_0 : 0.09; d_1 : 0.91

c - Tosyloxy-3 α -diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 52b.

Le tosylate 52b (800mg, 0.05M) en solution dans l'acide acétique (28ml) est mis à reflux pendant 10 minutes en présence de LiClO_4 (1.2g, 0.4M) et de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ (1.568g, 0.7M). La résolution du mélange par séparation sur colonne de silice imprégnée à 10% de AgNO_3 donne les résultats suivants :

35 (258mg, 47.5%) 53 (99mg, 18%) 33H (114mg, 21.5%) le mélange 54 plus 34H (23mg, 4.5%) et 55 (144mg, 8%).

d - Tosyloxy-3 α -deutério-2 α -diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 66b.

Le tosylate 66b (d_0 : 0.04, d_1 : 0.96) est traité dans les mêmes conditions que précédemment. Du mélange d'oléfinés on

sépare le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 33.

F : 89-91°C

IR : 2230

Spectre de masse : d_0 : 0.38 ; d_1 : 0.62

e - Tosyloxy-3 α -deutério-2 β -diméthyl-4,4 (5 α) cholestane
65b.

Le tosylate 65b (d_0 : 0.08, d_1 : 0.92) est traité comme précédemment. De la même façon, on sépare le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 33.

F : 89-90°C

IR : 2230.

Spectre de masse : d_0 : 0.31, d_1 : 0.69.

B - Acétolyses en présence de AcOLi.

1 - AcOLi 0.45M.

a - Tosylate 3 β 30b.

Le tosylate 3 β (700mg, 0.05M) est mis à reflux dans l'acide acétique (24.5ml) en présence d'acétate de lithium (805mg, 0.5M) pendant 10 minutes. Après extraction on chromatographie le brut sur silice imprégnée de 10% AgNO₃. On élue et caractérise les hydrocarbures suivants :

35 (10mg, 2%) 32 (196mg, 42.5%), 33H (41mg, 8.5%) 31H (102mg, 22%) et le mélange (94mg, 20.5%) de 34H et 50.

Par RMN, à l'aide de l'intégration des protons oléfiniques on définit le rapport 34H : 50 = 35-65 d'où 34H 7.5% et 50 13% du mélange des hydrocarbures.

b - Tosylate-3 α 52b.

Le tosylate 3 α (800mg, 0.056M) est mis à reflux pendant 10 minutes dans l'acide acétique (25ml) en présence de AcOLi (740mg, 0.45M). On élue les hydrocarbures dans l'ordre suivant :

35 (250.5mg, 45.5%), 53 (96.5mg, 17.5%), 33H (134.5mg, 24.5%) le mélange 34H et 54 (21mg, 3.5%) et enfin 55 (44.5mg, 8%).

2 - AcOLi 0.4M, AcONa, 0.7M.

a - Tosylate 3 β 30b.

Le tosylate 3 β 30b (700mg, 0.05M) est mis à reflux pendant 10 minutes dans l'acide acétique (24.5ml) en présence d'acétate de sodium (1.372g, 0.7M) et d'acétate de lithium (0.644g, 0.4M). Après extraction on chromatographie le brut sur gel de silice imprégné à 10% de AgNO₃. On élue et caractérise les hydrocarbures suivants :

35 (9.5mg, 2%) 32 (186.5mg, 40.5%) 33H (37mg, 8%) 31H (121.5mg, 26%) et le mélange 34H et 50 (93.5mg, 20%). La RMN permet de calculer les pourcentages relatifs de 34H et 50 : 35-65, d'où 34H 7% et 50 13%.

b - Tosylate 3 α 52b.

Le tosylate 3 α 52b (800mg, 0.05M) est mis à reflux dans l'acide acétique (28ml) pendant 10 minutes en présence d'acétate de sodium (1.568g, 0.7M) et d'acétate de lithium (730mg, 0.4M). Du mélange d'hydrocarbures on isole :

35 (232mg, 44.5%) 53 (86mg, 16.5%) 33 (128mg, 24%), 34H plus 54 (24mg, 4.5%) et 55 (45.5mg, 8.5%).

III - Identification des hydrocarbures.

1 - Cas du tosylate 3 α .

Identification du mélange d'hydrocarbures ($R_f \approx 0.3$)
(3.5%)

Traitement du mélange par OsO₄.

Au mélange d'oléfines (35mg) en solution dans l'éther anhydre (10ml) on ajoute OsO₄ (50mg) en solution dans l'éther (10ml) en présence de pyridine (0.5ml). On laisse reposer pendant 48 heures la solution qui brunit. On détruit les esters osmiques en ajoutant une solution de bisulfite de sodium (2ml) plus de la pyridine (5ml). On agite pendant 2 heures. L'extraction fournit principalement 2 diols (33mg). Une séparation sur C.C.M. donne les proportions relatives suivantes : 70-30.

Identification des diols.

Le moins polaire et le plus abondant a même R_f , point de fusion, IR et $(\alpha)_D$ que le diol 58 obtenu à partir du diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 54.

F : 150-153°C

F en mélange avec 58 : 150-153°C

$(\alpha)_D = +23^\circ$ (c=0.49).

- Le diol le plus polaire 57 a même R_f que le diol obtenu à partir du méthyl-3 α méthylène-4 (5 α) cholestane 34H.

Coupure du diol 57 : méthyl-3 α (5 α) cholestanone-4 59.

Au diol 57 (9mg) en solution dans l'éthanol (5ml)

on ajoute de l'acide périodique (7mg) dans l'eau (0.5ml). On laisse reposer 30 minutes. L'extraction fournit la cétone 59 (8mg) qu'on purifie en C.C.M. et qu'on recristallise dans le mélange éther-MeOH.

F : 98-99°C

F en mélange avec 59 : 98-102°C

IR : 1710.

Coupure de diols 58 non purifiés (l'un des diols est présent à 95%).

Les diols 58 (10mg) en solution dans l'éthanol (5ml) sont traités par l'acide périodique (12mg) dans l'eau (0.3ml). On extrait après 30 minutes. Le spectre IR du brut présente 2 bandes à 1725 et 2690. Toute autre manipulation (purification, recristallisation) décompose le produit en une multitude d'autres.

Diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 54

1 - Oléfine partiellement deutériée.

Le deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanol-2 β (1g) en solution dans la pyridine (10ml) est traité par SOCl₂ (2ml) sous agitation pendant 30 minutes à 0°C. Du brut de réaction, on sépare par passage sur colonne de silice la fraction hydrocarbures (550mg) à l'éther de pétrole et à l'éther la fraction polaire (420mg).

Le mélange d'oléfine comprend :

- le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 (311mg, 57% du mélange).

F : 90°C

- le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 (233mg, 43%).

F : 64-65°C

(α)_D : +24° (c=1.6)

IR : 3020, 2030 (=C-D) 2145 (C-D).

[~~Lit~~ (44) : F : 65-67

$(\alpha)_D = +20$]

La fraction polaire est recristallisée dans un mélange CH_2Cl_2 - AcO Et. Il s'agit vraisemblablement du sulfite dimère 61.

F : 208-210°C

$(\alpha)_D = +10^\circ$ (c=1.4).

Analyse : $\text{C}_{58}\text{H}_{102}\text{O}_3\text{S}$	Calc. %	C 79.2	H 11.6	S 3.64
	trouvé	79.42	11.62	3.86

IR (CHCl_3) : 3020 (épaulement) 1180 (large)

RMN (CDCl_3) : signal centré à 4.85 ($\Gamma = 24\text{Hz}$).

2 - Oléfine non deutériée.

A la diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 one-3 62 (70mg) en solution dans l'éther (5ml) on ajoute dans un premier temps LiAlH_4 (50mg) puis AlCl_3 (500mg) en solution dans l'éther (5ml). Le tout est mis à reflux pendant 3 heures. Après extraction, on sépare la fraction hydrocarbure (40mg) par filtration sur silice. Une séparation sur C.C.M. (SiO_2 , AgNO_3 10%) fournit le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 (20mg, 55%).

F : 87-89° IR : 3010.

et le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 (17mg, 45%).

F : 63-65°C

IR : 3020.

Diméthyl-4,4 (5 α) cholestane-diol 1,2 58.

Le diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 54 (100mg) (partiellement deutérié, obtenu précédemment) en solution dans l'éther (15ml)

en présence de pyridine (0.6ml) est traité par une solution étherée (20ml) d' OsO_4 (100mg). On laisse reposer 48 heures. Les esters osmiques sont détruits par le bisulfite de sodium (2ml de solution Prolabo) en présence de pyridine (10ml) sous agitation pendant 2 heures. L'extraction au chloroforme conduit après traitement habituel à un mélange (95mg) de diols (pourcentage 95-5) qui cristallise.

Après purification du diol prépondérant (95%) on le recristallise dans un mélange éther-méthanol. 58 est homogène en plaque.

F : 150-152°C

$(\alpha)_D$: +18° c=0.15

IR (CCl_4) : 3580, 3630.

- Coupage du diol.

Le diol 58 (60mg) en solution dans l'éthanol (20ml) est traité par l'acide périodique (70mg) dans l'eau (1ml). Après 30 minutes en contact, on extrait. Le spectre IR du brut présente les bandes à 2690 et 1725cm^{-1} . Toute manipulation ultérieure décompose immédiatement le produit.

- Oxydation du dialdéhyde.

Le brut précédent obtenu par coupure du diol est directement oxydé de la façon suivante:
au dialdéhyde en solution dans l'éthanol on ajoute une solution aqueuse de nitrate d'argent. On ajoute par petites quantités de la soude en pastille. Après acidification on extrait à l'éther. Le brut qui comporte plusieurs produits en plus de la fraction "acides" est estérifié par le diazométhane. Du mélange on sépare un produit majoritaire (15-20%) qui présente en IR une bande large à 1735.

2 - Cas du tosylate 3 β .

Méthyl-3 α méthylène-4 (5 α) cholestane 34H.

La dernière fraction éluée des hydrocarbures provenant de 30b est un mélange * (Rf $\approx$ 0.3), qui par recristallisations fractionnées dans l'acétone fournit un produit pur: le méthyl-3 α méthylène-4(5 α) cholestane 34H.

F : 126-129°C

IR (CCl₄) : 3085cm⁻¹, 1640cm⁻¹, 890cm⁻¹.

Pour les autres caractéristiques, voir partie expérimentale de la réf.46.

Acétyl-3 β A-nor (5 α) cholestane 51.

Les eaux mères de recristallisation du méthyl-3 α méthylène-4 (5 α) cholestane 34H sont traitées par OsO₄. A une solution de ce mélange (50mg) dans l'éther anhydre (10ml) on ajoute de la pyridine (0.5ml) et une solution de OsO₄ (50mg) dans l'éther anhydre (5ml). On laisse reposer 20 heures. Les esters osmiques sont détruits par une solution (2ml) de bisulfite de sodium en présence de pyridine (5ml) pendant 4 heures. Après extraction on obtient pratiquement un mélange de 2 glycols ** (45mg) (proportions relatives 40-60%).

* La RMN du mélange correspond à la superposition des signaux des spectres du méthyl-3 α méthylène-4 (5 α) cholestane 34H et de l'[(isopropyl-2)-3 β A-nor (5 α) cholestane 50]. La proportion relative des deux a été estimée d'après l'intégration des protons oléfiniques.

** On a séparé du mélange (15mg) les 2 glycols qui ont été traités séparément par l'acide périodique: ils ont conduit à la même cétone 51. Les 2 glycols sont énantiomères au niveau du carbone C-4.

Le mélange des 2 diols (30mg) est dissout dans l'éthanol (10ml); on ajoute de l'acide périodique (30mg) dans l'eau (0.5ml) et on laisse en contact 40 minutes. Après extraction de la façon habituelle, et filtration sur silice on recristallise dans le mélange éther-méthanol une seule cétone: l'acétyl-3 β A-nor (5 α) cholestane 51 (20mg);

F : 86-88°C

(α)_D : (CHCl₃) : +38.4° (c=0.3)

IR (CCl₄) : 1710, 1355, 1170.

RMN (CCl₄) : 3H à 2.05 (singulet)

DC dioxanne (c=0.31) : 0(326); +1.05(300) épaulement; +1.27(293) maximum (Γ =38); 0(240).

[Litt (43) F : 88°C

(α)₆₀₀ = +43

IR = 1710, 1356]

Méthyl-3 α (5 α) cholestanone-4 59.

Au méthyl-3 α méthylène-4(5 α) cholestane 34H (30mg) en solution dans l'éther anhydre (10ml) on ajoute une solution éthérée (10ml) d'OsO₄ (50mg) en présence de pyridine (0.5ml). Le tout est laissé au repos pendant 48 heures. L'ester osmique est détruit par une solution de bisulfite de sodium (1ml) plus de la pyridine (5ml).

On obtient un diol qu'on ne caractérise pas autrement. Après purification, le diol 57 (25mg) en solution dans l'éthanol est traité par l'acide périodique (30mg) dans l'eau (0.5ml). L'extraction conduite de la façon habituelle fournit la méthyl-3 α (5 α) cholestanone-4 qu'on recristallise dans un mélange éther-méthanol.

F : 101-102°C

IR : 1710

[Litt (6) F : 90-92°C

IR : 1710cm⁻¹

(9) F : 98-99°C

IR : 1705cm⁻¹

Méthyl-3 β (5 α) cholestanone-4 56.

1 - La cétone 59 (10mg) est mise à reflux pendant 1 heure dans la potasse méthanolique à 2% (5ml). L'extraction conduite de la façon habituelle fournit la cétone 56 qu'on purifie et qu'on recristallise dans un mélange éther-méthanol.

F : 120-122°C

IR : 1710cm⁻¹

[Litt. (6) F : 118-119°C IR : 1710cm⁻¹

(9) F : 119-120°C IR : 1710cm⁻¹

2 - Au méthyl-3 β méthylène-4 (5 α) cholestane 55 (20mg) en solution dans l'éther anhydre (8ml) on ajoute une solution étherée (8ml) d'OsO₄ (50mg) en présence de pyridine (0.5ml). On laisse reposer 48 heures. L'ester osmique est détruit par une solution de bisulfite de sodium (1ml) plus de la pyridine (5ml). Les diols, que l'on ne caractérise pas autrement, sont traités par l'acide périodique (30mg) dans l'eau (0.5ml) pendant 15 minutes. L'extraction conduit à la méthyl-3 β (5 α) cholestanone-4 56 (15mg).

F : 120°C

IR (CCl₄) : 1710cm⁻¹

IV - Réactions diverses.

- Traitement de 33 dans les conditions de la réaction.
AcONa seul.

L'oléfine 33 (14mg, 0.01M, $d_1:0.705\pm0.03$) est traité à reflux dans l'acide acétique (3.32ml) en présence d'acétate de sodium (29.9mg, 0.45M) et d'acide paratoluène sulfonique (120mg, 0.5M) pendant 10 minutes.

L'extraction conduit de façon quantitative à 33 qui, après recristallisation, fond à 89.5-90.5°C.

Spectre de masse : $d_1 : 0.71\pm0.03$

- Traitement du [deutério-2' propyl-2']-3 A-nor cholestène-3 31D dans les conditions de la réaction.
(présence LiClO_4).

On porte à reflux pendant 10 minutes l'oléfine deutériée 31D (16mg, $d_1 : 0.59\pm0.03$) dans l'acide acétique (4ml) en présence de LiClO_4 (171mg, 0.4M), de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ (32mg, 0.1M) et de TsOH (36mg, 0.05M). L'oléfine 31D est récupérée quantitativement.

F : 57-58°C

P_F en mélange non abaissé.

IR : 2145.

Spectre de masse : $d_0 : 0.42$ $d_1 : 0.58$

Deutério-2 β époxy-2 α ,3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 69b.

Le deutério-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 (60mg) provenant de la pyrolyse du dideutério-2,2 benzyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane 67c en solution dans l'éther est traité par l'acide p-nitroperbenzoïque (30mg) pendant 24 heures.

L'époxyde 69b (60mg) après extraction de la façon habituelle est purifié sur C.C.M.. La recristallisation dans le mélange éther-méthanol fournit 69b pur (45mg).

F : 83-85°C

RMN (CCl₄) : 1H à 2.61 (singulet).

Deutério-3β époxy-2α,3α diméthyl-4,4 (5α) cholestane
69c.

Le deutério-3 diméthyl-4,4 (5α) cholestène-2 33D obtenu par pyrolyse du deutério-3α benzyloxy-3β diméthyl-4,4 (5α) cholestane 30f est traité comme précédemment. L'époxyde 69c purifié présente en RMN (CCl₄) : 1H à 3.05 (doublet J=5.5Hz).
pas de signal à 2.61.

V - Mesures cinétiques.

1 - En présence d'acétate de sodium.

La quantité pesée d'ester pour obtenir une solution 0.009M (tosylates 3 β et tosylates cétoniques) ou 0.0018M (tosylate 3 α) est dissoute dans 50ml d'acide acétique 0.01M ou 0.002M en acétate de sodium (71). Cette solution est répartie (2.5ml) en ampoules (tubes pyrex) qui sont scellées et rapidement immergées dans le thermostat ($T \pm 0.1^\circ\text{C}$).

On prend pour temps initial celui du premier prélèvement (3 tubes) fait lorsque l'équilibre est atteint (10 à 30 minutes). Le temps est mesuré jusqu'à l'arrêt de la réaction par refroidissement dans un mélange acétone-carboglace.

Pour le dosage : 2ml de solution sont dosés par une solution $\sim 0.01\text{N}$ d'acide perchlorique dans l'acide acétique en présence d' α -naphtholbenzéine comme indicateur.

A l'aide des données cinétiques sur 10 à 15 tubes on construit la droite $\log_{10} \left(\frac{\text{ester non réagi}}{\text{ester temps 0}} \right)$ en fonction du temps.

La constante k est déterminée en prenant la pente moyenne des droites reliant les points expérimentaux au point origine. L'incertitude mentionnée représente l'écart-type de ces pentes.

Les paramètres d'activation sont déterminés à partir de la moyenne des pentes maximale et minimale passant par les points $\log k = f\left(\frac{1}{T}\right)$ pour $E^\ddagger$ et $\log \frac{k}{T} = f\left(\frac{1}{T}\right)$ pour $\Delta H^\ddagger$ et $\Delta S^\ddagger$.

Les paramètres d'activation étant reliés à la constante de vitesse par les relations ((58) p.82).

$$k = B e^{-E^\ddagger/RT}$$

$$\text{et } k = C \cdot e^{-\Delta H^\ddagger/RT} \cdot e^{\Delta S^\ddagger/R}$$

$$Cte = \frac{Cte \text{ Boltzmann}}{Cte \text{ Planck}} = \frac{1.3804 \cdot 10^{-16} \text{ erg}/^\circ\text{C}}{6.6251 \cdot 10^{-27} \text{ erg.}}$$

Les tableaux XIV et XV résument les différents résultats.

TABLEAU XIV : Cinétique de l'acétolyse des tosylates 3 β .

Tosylates	Formule	T ($\pm 0.1^\circ\text{C}$)	10^2C (mole/l)	$10^6 k_1$ (sec $^{-1}$)
3 β -OTs	<u>30b</u>	50.3	0.878	6.24 $\pm$ 0.06
			0.8465	6.26 $\pm$ 0.06
			0.909	6.33 $\pm$ 0.07
			0.8755	6.34 $\pm$ 0.05
			0.908	6.30 $\pm$ 0.07
			0.880	6.31 $\pm$ 0.04
				<u>6.29$\pm$0.06</u>
3 β -OTs-D 2 α	<u>64b</u>	50.3	0.8755	5.82 $\pm$ 0.07 *
			0.892	5.76 $\pm$ 0.06 *
			0.8695	5.78 $\pm$ 0.09 *
				<u>5.79$\pm$0.08</u>
3 β -OTs-D 2 β	<u>63b</u>	50.3	0.886	6.13 $\pm$ 0.07 *
			0.8925	6.21 $\pm$ 0.05 *
			0.885	6.17 $\pm$ 0.05 *
				<u>6.17$\pm$0.06</u>
3 β -OTs-D 3 α	<u>30c</u>	50.3	0.848	5.66 $\pm$ 0.05 *
			0.8605	5.59 $\pm$ 0.07 *
			0.571	5.63 $\pm$ 0.09 *
				<u>5.63$\pm$0.07</u>

* Valeurs tenant compte de la deutériation partielle.

TABLEAU XIV (suite) : Cinétique de l'acétolyse des tosylates 3β.

Tosylates	Formule	T (±0.1°C)	10 ² C (môle/l)	10 ⁵ k(sec ⁻¹)
3β-OTs	<u>30b</u>	70.0	0.886 0.902	7.99±0.03 <u>8.05±0.08</u>
				8.02±0.06
3β-OTs-D 2α	<u>64b</u>	70.0	0.891	7.53±0.09 *
3β-OTs-D 2β	<u>63b</u>	70.0	0.849	7.90±0.09 *
3β-OTs D 2α, D 2β	<u>67b</u>	70.0	0.1859	7.18±0.10 *
3β-OTs	<u>30b</u>	79.9	0.895 0.9035	25.9±0.3 <u>26.5±0.4</u> 26.2±0.4
Triméthyl 3β-OTs	<u>70b</u>	70.0 79.9	0.9125 0.825	11.6±0.2 39.1±0.6

2 - En présence de perchlorate de lithium.

La réaction a été réalisée comme précédemment, en tubes scellés, LiClO_4 remplaçant l'acétate de sodium.

Le dosage est fait en retour par l'acide perchlorique dans l'acide acétique, après addition d'une solution titrée d'acétate de sodium.

Les effets de sel ont été tracés pour deux températures, dans le cas du tosylate 3β ; une seule pour le tosylate 3α (voir figures 3 et 4, partie théorique).

Les courbes vérifient la relation :

$$k_t = k_t^{\circ} (1 + b[\text{LiClO}_4]).$$

Les valeurs de ces constantes de vitesse ainsi que la valeur de b qui s'y rattache sont rassemblées dans les tableaux XVI et XVII.

Détermination du titre exact de HClO_4 .

Une solution de HClO_4 dans l'acide acétique 0.1N (produit Merck) est diluée avec de l'acide acétique pour obtenir une solution $\sim 0.01\text{N}$. Cette solution est titrée par une solution d'hydrogénophthalate de potassium (pesé à la balance de précision $\sim 40\text{mg}/50\text{ml}$) dans l'acide acétique.

Le virage est apprécié à l'aide de l' α naphtholbenzéine comme indicateur.

Dosage de l'eau dans l'acide acétique.

La méthode utilisée est le dosage classique par la méthode de Karl FISCHER. Les solutions ont été étalonnées de la façon suivante :

- dosage de l'eau dans du méthanol,
- dosage d'une solution d'eau dans ce méthanol.

La solution testée a été préparée en faisant bouillir de l'acide acétique anhydre avec de l'anhydride acétique à raison de 3ml pour 650ml.

On a obtenu par cette méthode un titre en eau = 0.037%; cette valeur est acceptable pour un titrage en milieu non aqueux.

TABLEAU XV - Cinétique de l'acétolyse des tosylates 3 α .

Tosylates	Formule	T($\pm 0.1^\circ\text{C}$)	10^2C (mole/l)	10^6k (sec $^{-1}$)
3 α -OTs	<u>52b</u>	50.3	0.1784 0.1816	17.7 $\pm$ 0.5 17.3 $\pm$ 0.6 17.5 $\pm$ 0.6
3 α -OTs-2 β D	<u>65b</u>	50.3	0.1791 0.1819	14.6 $\pm$ 0.5 * 14.7 $\pm$ 0.5 * 14.6 $\pm$ 0.5
3 α -OTs-2 α D	<u>66b</u>	50.3	0.1801 0.1802	16.2 $\pm$ 0.4 * 15.9 $\pm$ 0.4 * 16.0 $\pm$ 0.4
3 α -OTs	<u>52b</u>	60.0	0.1798 0.1786	58.4 $\pm$ 0.9 58.3 $\pm$ 1.1 58.3 $\pm$ 1.0
3 α -OTs-2 α D	<u>66b</u>	60.0	0.1800	53.6 $\pm$ 0.9 *
3 α -OTs-2 β D	<u>65b</u>	60.0	0.1803	48.5 $\pm$ 0.7 *
3 α -OTs-3 β D	<u>52c</u>	60.0	0.1607	49.7 $\pm$ 0.8 *
3 α -OTs-2 α D, 2 β D	<u>68b</u>	60.0	0.1767	44.7 $\pm$ 0.5 *
3 α -OTs	<u>52b</u>	70.0	0.1780 0.1800	198 $\pm$ 6 201 $\pm$ 7 199 $\pm$ 7

* Ces valeurs tiennent compte de la deutériation partielle.

TABLEAU XVI : Effet de sel sur la vitesse d'acétolyse du tosylate 3β.

T(±0.1°C)	sel	C.10 ² (mole/l)	k.10 ⁶ (sec ⁻¹)
50.3°	*AcONa	0.....	6.11±0.09
	LiClO ₄	1.....	6.29±0.06
	"	1.....	9.17±0.07
	"	3.....	13.2±0.2
	"	5.....	18.7±0.7
70.0	*AcONa	0.....	79.1±0.9
	LiClO ₄	1.....	80.2±0.6
	"	1.....	102±1
	"	3.....	148±2
	"	5.....	202±7

$$k_t = k_t^o (1+b[\text{LiClO}_4]) \quad \text{Pour } 50.3^\circ\text{C} : b=34$$

$$70.0^\circ\text{C} : b=32$$

* Conditions d'acétolyse normales.

TABLEAU XVII : Effet de sel sur la vitesse d'acétolyse du tosylate 3α.

T(±0.1°C)	sel	C.10 ² (mole/l)	k.10 ⁴ (sec ⁻¹)
70.0°	*AcONa	0.....	1.93±0.05
	LiClO ₄	0.2.....	1.99±0.07
	"	0.1015.....	2.02±0.08
	"	0.301.....	2.13±0.05
	"	0.448.....	2.33±0.07
	"	0.992.....	2.73±0.05
	"	1.494.....	3.03±0.12

$$k_t = k_t^o (1+b[\text{LiClO}_4]) \quad \text{Pour } 70.0^\circ\text{C} : b=41$$

* Conditions d'acétolyse normales.

BIBLIOGRAPHIE

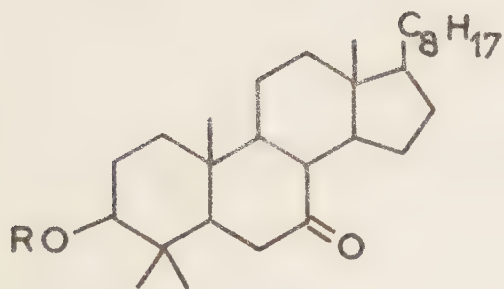
- 1 - I. DOSTROVSKY, E.D. HUGUES, et C.K. INGOLD,
J. Chem. Soc., 1946, p.192.
- 2 - S. WINSTEIN, C. HANSON, E. GRUNWALD,
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 812,
S. WINSTEIN, E. GRUNWALD, R.E. BUCKLES et C. HANSON,
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 816
S. WINSTEIN, E. GRUNWALD, L.L. INGRAHAM,
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 821.
- 3 - R.M. MORIARTY et E.S. WALLIS,
J. Org. Chem., 1959, 24, 1274.
- 4 - J.F. BIELLMANN et G. OURISSON,
Bull. Soc. Chim., 1960, p.348.
J.F. BIELLMANN, D. KUCAN, M. RAJIC, P. WITZ et G. OURISSON,
Bull. Soc. Chim., 1962, p.330 à 344.
- 5 - C.W. SHOPPEE et G.A.R. JOHNSTON,
J. Chem. Soc., 1961, p.3261.
- 6 - F. KOHEN et R. STEVENSON,
J. Org. Chem., 1965, 30, 2268.
- 7 - C.W. SHOPPEE et G.A.R. JOHNSTON,
J. Chem. Soc., 1962, p.2684.
- 8 - J. LEVISALLES et J.P. PETE,
Bull. Soc. Chim., 1967, p.3747., 1968 p.2903.
- 9 - J. LEVISALLES et J.F. MOUCHARD,
Bull. Soc. Chim., 1970, p.678.
- 10 - D.H.R. BARTON,
J. Chem. Soc., 1953, p.1027.
- 11 - J. LEVISALLES,
Bull. Soc. Chim., 1960, p.551

- 12 - L.G. CANNEL et R.W. TAFT,
J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 5812
- 13 - R. HUISGEN et C. RUCHARDT,
Ann. Chem., 1956, 601, 1.
- 14 - R.M. ROBERTS, Y.W. HAUS, C.H. SCHMID et D.A. DAVIS,
J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 640.
- 15 - J.D. ROBERTS et J.A. YANCEY,
J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 5943.
- 16 - S. WINSTEIN et N.J. HOLNESS,
J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 5562.
- 17 - D.J. CRAM et J. TADANIER,
J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 2737.
- 18 - S. WINSTEIN et J. TAKAHASHI,
Tetrahedron 1958, 2, 316.
- 19 - W. HUCKEL et H.D. SAUERLAND,
Ann. Chem., 1955, 592, 190.
- 20 - V.J. SHINER, Jr et J.G. JEWETT,
J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 1382, 1383.
- 21 - E.L. ALEXANDER et A. MUDRAK,
J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 1810 et 3194.
R.T. ARNOLD, G.G. SMITH et R.M. DODSON,
J. Org. Chem., 1950, 15, 1256.
- 22 - A. STREITWIESER, Jr. Solvolytic displacement Reactions,
Mc Graw Hill, Inc. New-York 1962, p.167.
- 23 - S. WINSTEIN, E. CLIPPINGER, A.H. FAINBERG, R. HECK et G.C. ROBINSON,
J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 328.
- 24 - S. WINSTEIN, G.C. ROBINSON,
J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 169.
- 25 - A.H. FAINBERG, S. WINSTEIN,
J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 2763.
- 26 - S. WINSTEIN, E.C. FRIEDRICK et S. SMITH,
J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 305.
- 27 - A. STREITWIESER, Jr, R.H. JAGOW, R.C. FAHEY, et S. SUZUKI,
J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 2326.

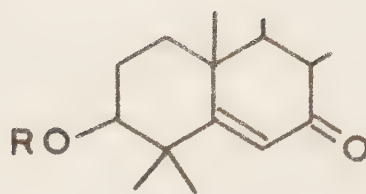
- 28 - voir 22 p.173.
- 29 - E.S. LEWIS et C.E. BOOZER,
J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 6306.
1954, 76, 794, 795.
- 30 - V.J. SHINER, Jr, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 2925,
1954, 76, 1603.
- 31 - M.J.S. DEWAR et H.N. SCHMEISING,
Tetrahedron, 1959, 5, 166.
- 32 - L.S. BARTELL,
J. Chem. Phys., 1960, 32, 827.
- 33 - N.L. ALLINGER et M.A. MILLER,
J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 2145.
- 34 - N.L. ALLINGER et FREIBERG,
J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 2393.
- 35 - A. ABAD, Thèse 3ème cycle NANCY - 1968.
- 36 - R.M. de SOUSA et R.M. MORIARTY,
J. Org. Chem., 1965, 30, 1509.
- 37 - B.S. NISHIDA,
J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 4290.
- 38 - B.E. CROSS, K. NORTON et J.C. STEWARD.,
J. Chem. Soc., 1968 (C) p.1054.
- 39 - W. KRAUS et W. ROTHENWOHRER,
Tetrahedron Letters, 1968, p.1007.
- 40 - P.G. GASSMAN et J.L. MARSHALL,
J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 4648.
1966, 88, 2822.
- 41 - P. von R. SCHLEYER, M.M. DONALDSON et W.E. WATTS,
J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 375.
- 42 - S. WINSTEIN et D.S. TRIFAN,
J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 2953.
- 43 - J.F. BIELLMANN et G. DURISSON,
Bull. Soc. Chim., 1962, p.33

- 44 - P. FRANCOIS, A. LABLACHE-COMBIER et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. Chim., 1965, p.2588.
- 45 - A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J.P. PETE et H. RUDLER,
Bull. Soc. Chim., 1963, p.1689.
- 46 - A. ABAD, M.ALLARD et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. Chim., 1969, 1236.
- 47 - A. STREITWIESER, Jr. et T.D. WALSH,
J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 3686.
- 48 - H. KWART, P.S. STRILKO,
Chem. Comm., 1967, p.767.
- 49 - H. KWART, E.N. GIVENS, C.J. COLLINS,
J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 7162.
1969, 91, 5532.
- 50 - H. KWART, J.L. IRVINE,
J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5541.
- 51 - R. CORRIU, J. GUENZET, C. REYE,
Bull. Soc. Chim., 1970, P.1099 et 1107.
- 52 - S.J. CRISTOL, T.C. MORRIU et R.A. SANCHEZ,
J. Org. Chem., 1966, 31, 2719.
- 53 - V.J. SHINER,
J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 2653.
- 54 - V.J. SHINER, Jr, J.S. HUMPHREY, Jr,
J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 2416.
- 55 - V.J. SHINER, Jr, J.G. JEWETT,
J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 945.
- 56 - V.J. SHINER Jr, J.G. JEWETT,
J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 1382, 1383
- 57 - M. TICHY, J. HAPALA, J. SHINER,
Tetrahedron Letters, 1969, p.3739.
- 58 - B. TCHOUBAR,
Mécanismes réactionnels en Chimie organique, Dunod, 2ème édition,
Paris 1964 p.127.
- 59 - C.J. KIM, H.C. BROWN,
J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 4286.

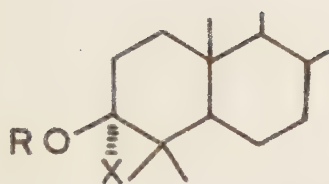
- 60 - A.DIAZ, I. LAZDINSREICH, S. WINSTEIN,
J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5637.
- 61 - M. PAN KOVA, J. SICHER, M. TICHY, et M.C. WHITING,
J. Chem., Soc., (B), 1968, p.365.
- 62 - S. WINSTEIN, B.K. MORSE, E. GRUNWALD, H.W. JONES, J. CORSE, D. TRIFAN
et H. MARSHALL,
J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 1127.
- 63 - N.C.G. CAMPBELL, D.M. MUIR, R.R. HILL, J.H. PARISH, R.M. SOUTHAM,
et M.C. WHITING,
J. Chem. Soc., (B), 1968, p.365.
- 64 - L.S. BARTELL,
J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 3567.
- 65 - E.A. HALEVI,
Secondary Isotope Effects,
Progress in Physical Organic Chemistry.
Interscience Publishers London 1963, 1, 109.
- 66 - K. MISLOW, S. BORCIC, V. PRELOG,
Helv. chim. Acta, 1957, 40, 2477.
- 67 - M. ALLARD, J. LEVISALLES et H. RUDLER,
Bull. Soc. Chim., 1968 p.303.
- 68 - R.M. MORIARTY, E.S. WALLIS,
J. Org. Chem. 1959, 24, 1274.
- 69 - C. DJERASSI et E. BUNNENBERG,
Proc. Chem. Soc., 1963, P.299.
- 70 - KURZER,
J. Chem. Soc., 1953, p.552.
Organic Syntheses, vol.34 p.93.
- 71 - P.D. BARTLETT et W.P. GIDDINGS,
J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 1240.
- 72 - G. JUST, K. ST. C. RICHARDSON,
Can. J. Chem. , 1964, 42, 456.



5a: R = H
b: R = Ts



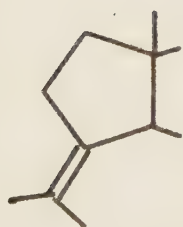
13a: R = H
b: R = Ts



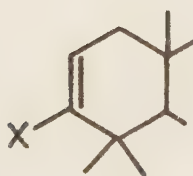
30 b: R = Ts ; X = H
c: R = Ts ; X = D
f: R = Bz ; X = D



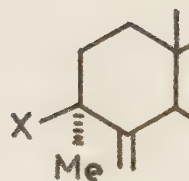
31 H: X = H
D: X = D



32



33 H: X = H
D: X = D



34 H: X = H
D: X = D



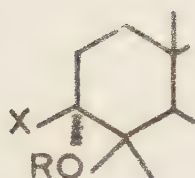
35



50



51



52 a: R=H X=D
b: R=Ts X=H
c: R=Ts X=D



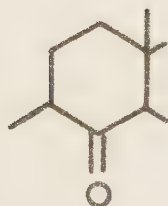
53



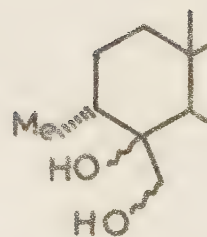
54



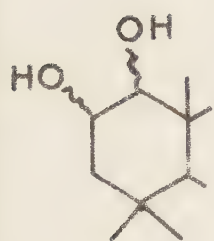
55



56



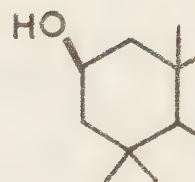
57



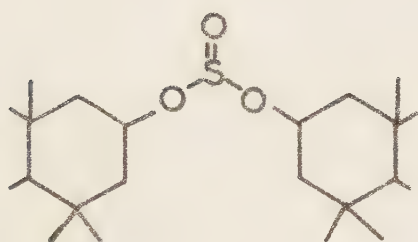
58



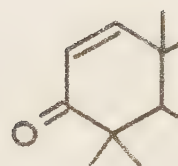
59



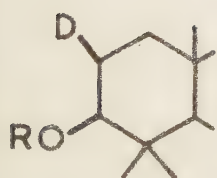
60



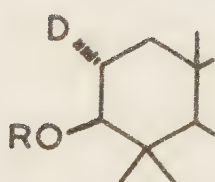
61



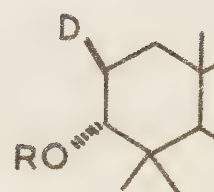
62



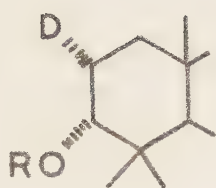
63 a: R=H
b: R=Ts



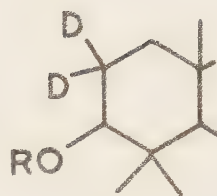
64 a: R=H
b: R=Ts



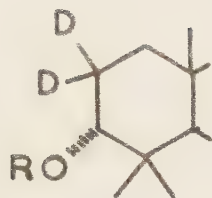
65 a: R=H
b: R=Ts



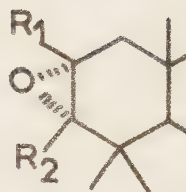
66 a: R=H
b: R=Ts



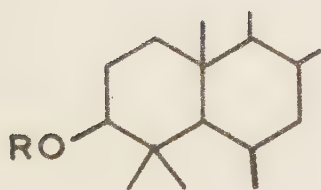
67 a: R=H
b: R=Ts
c: R=Bz



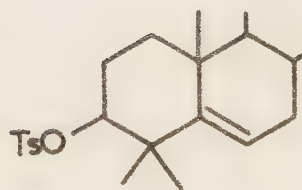
68 a: R=H
b: R=Ts



69 a: R₁=R₂=H
b: R₁=D; R₂=H
c: R₁=H; R₂=D



70 a: R=H
b: R=Ts



71

Vu, Approuvé
et permis d'imprimer

NANCY, le 28 septembre 1970.

Le Doyen

J. AUBRY

